

ULTRASONOGRAFIA DE ARTERIAS
CAROTIDAS EN ICTUS ISQUEMICO.
VALIDACION DE ESCALA DE GRISES
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PLACAS
DE ATEROMA INESTABLES

Tesis Doctoral

Adalberto Gerardo Ruiz Ares

Madrid 2012

ULTRASONOGRAFIA DE ARTERIAS CAROTIDAS EN ICTUS ISQUEMICO. VALIDACION DE ESCALA DE GRISES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PLACAS DE ATEROMA INESTABLES

Tesis presentada por Adalberto Gerardo Ruiz Ares
para la obtención del grado de Doctor en Medicina

Directores:

Dra. Blanca Fuentes Gimeno

Prof. Exuperio Díez-Tejedor

Madrid 2012

A mis padres, Adalberto y Teresa

Sus enseñanzas se reflejan en todo cuanto hice, hago y haré

A todos los que contribuyeron en mi desarrollo personal y profesional

“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia”.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Catedrático de Histología e Histoquímica Normal y Anatomía Patológica de la Universidad Central de Madrid. Premio Nobel de Medicina en 1906

“Para una voluntad firme, nada es imposible, no hay fácil ni difícil; fácil es lo que ya sabemos hacer, difícil, lo que aún no hemos aprendido a hacer bien”.

Bernardo Alberto Houssay (1887-1971)

Catedrático de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires.
Premio Nobel de Medicina en 1947.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Profesor Exuperio Díez-Tejedor y la Dra. Blanca Fuentes, por el apoyo y estímulo constante, por sus consejos y guía, no sólo a lo largo de este trabajo, sino también durante todo mi desarrollo profesional.

A la Dra. Patricia Martínez-Sánchez, por incorporar el dúplex carotídeo en la práctica habitual de nuestro Servicio y por despertar mi interés y enseñarme a aplicar esta técnica.

Al Prof. José Valdueza, por acogerme para perfeccionar mis habilidades en Neurosonología, y por su esfuerzo y dedicación en transmitirme los conceptos de la dinámica de la circulación cerebral.

A Belén San José y Rosario Madero, por el interés mostrado en el diseño y el asesoramiento estadístico y porque aportaron conceptos importantes que mejoraron los resultados de este trabajo.

A Hernán Alfredo Díaz, por su meticulosa y desinteresada corrección ortográfica y de estilo y por su amistad.

A todo el Servicio de Neurología, porque en un ámbito rodeado de buena gente y que realiza un ejercicio excelente de la Medicina y de la Neurología sólo

queda oportunidad para aprender. Cada uno de sus integrantes ha aportado algo a mi formación como profesional y a mi crecimiento como persona.

Especialmente, a los integrantes de la Unidad de Ictus, por facilitarme el trabajo y la información necesaria a pesar de interferir en sus tareas cotidianas.

A los pacientes, por su colaboración y por permitirme realizar las exploraciones necesarias, esperando que estos resultados puedan contribuir a mejorar su diagnóstico y tratamiento.

A mis padres, hermanos y amigos, por compartir mi ilusión en este proyecto, por el apoyo permanente y por comprender mi ausencia en tantas ocasiones.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS (por orden alfabético)

AAS: Ácido acetil salicílico

ABC: Área bajo la curva

ACC: Arteria carótida común

ACE: Arteria carótida externa

ACI: Arteria carótida interna

AIT: Ataque isquémico transitorio

ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II

BB: Beta-bloqueantes

CA: Calcioantagonistas

CCI: coeficiente de correlación intraclase

CI: Cardiopatía isquémica

DE: Desviación estándar

DL: Hipercolesterolemia

DM: Diabetes mellitus

DTC: Doppler transcraneal

EAP: Enfermedad arterial periférica

ECV: Enfermedad cerebrovascular

GEECV: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares

GIM: grosor íntima-media

GSM: gray scale median (mediana de la escala de grises)

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Colesterol HDL

HTA: Hipertensión arterial

IC: Infarto cerebral

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

K: coeficiente Kappa

LDL: Colesterol LDL

m: Media

M: Mediana

OR: Odds ratio

RIC: Rango intercuartílico

RM: Resonancia magnética

ROC: Receiver Operating Characteristic

rt-PA: Alteplasa/ Activador tisular del plasminógeno

SEN: Sociedad Española de Neurología

TC: Tomografía computarizada

UI: Unidad de ictus

VDF: Velocidad diastólica final

VSP: Velocidad sistólica pico

INDICE

INDICE

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Enfermedades cerebrovasculares agudas.....	15
1.1.1. Concepto	15
1.1.2. Epidemiología	15
1.1.3. Subtipos de ictus	16
1.2. Aterosclerosis	18
1.2.1 Tipos de placas de ateroma y características histológicas	19
1.2.1. Aterosclerosis carotídea y Factores de Riesgo Vascular.....	21
1.3. Ultrasonidos y aterosclerosis carotídea	23
1.3.1. Modalidades de imagen	23
1.3.2. Signos ultrasonográficos de aterosclerosis	25
A) Grosor íntima-media (GIM)	25
B) La placa de ateroma carotídea	26
Clasificación por análisis visual	28
Caracterización por análisis computarizado	34
1.4. Reproducibilidad y limitaciones de los estudios de caracterización de la placa mediante ultrasonografía	36
1.5. Implicaciones pronósticas de la ecogenicidad de la placa carotídea	37
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Diseño del estudio	49
3.1.1. Población	49
3.1.2. Periodo de estudio	49

3.1.3. Criterios de inclusión	50
3.1.4. Criterios de exclusión	50
3.1.5. Tamaño muestral	50
3.2. Exploración con ultrasonidos	51
3.2.1. Adquisición de las imágenes de las placas de ateroma carotídeas	51
3.2.2. Sistema estandarizado de escala de grises	52
3.2.3. Variabilidad intra-observador	56
3.3. Variables analizadas	56
3.4. Análisis estadístico	59
3.5. Aspectos éticos	60
4. RESULTADOS	61
4.1. Utilidad del sistema estandarizado de la escala de grises en la identificación de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas	63
4.1.1. Fase 1: GSM en la identificación de placas sintomáticas	64
4.1.2. Fase 2: GSM en la identificación de placas inestables	69
4.2. Modelo de predicción para la identificación de placas de ateroma carotídeas inestables	80
4.3. Influencia de los factores de riesgo vascular y de los tratamientos previos sobre la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas	84
5. DISCUSIÓN	89
6. CONCLUSIONES	107
7. BIBLIOGRAFÍA	111
ANEXO I	135
ANEXO II	145

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes:

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en la pared de los vasos provocando cambios estructurales con engrosamiento de la íntima y el desarrollo de placas de ateroma. La fisura o ruptura de las placas de ateroma en arterias cerebrales constituye el principal mecanismo de desarrollo de ictus isquémico relacionado con causa aterotrombótico.

El estudio neurosonológico es una técnica no invasiva que proporciona información morfológica y funcional de las principales arterias extracraneales por lo que se realiza de forma habitual en pacientes con ictus isquémico. La caracterización visual de la placa de ateroma considera la textura, superficie, ecogenicidad y grado de estenosis carotídea mediante un método subjetivo y observador dependiente, por lo que se ha desarrollado el sistema GSM (del inglés: Grey Scale Median) para medir la ecogenicidad de éstas de manera estandarizada, haciendo más objetiva la caracterización.

Hipótesis y objetivos:

Actualmente, la clasificación de una placa ateromatosa carotídea como sintomática se realiza mediante criterios clínicos y ultrasonográficos subjetivos. Sin embargo, el sistema de la escala de grises es un método estandarizado que aportaría más objetividad para identificar aquellas placas con mayor contenido lipídico, pero

precisa ser validado de manera prospectiva. De este modo, su aplicación permitiría identificar un punto de corte a partir del cual se pudiese considerar a una placa como inestable y confirmar la etiología aterotrombótica del ictus.

Por otra parte, los factores de riesgo vascular relacionados con el desarrollo de ateromatosis carotídea y los tratamientos previos a los que son sometidos los pacientes podrían influir, de manera independiente o combinada, en la composición de las placas de ateroma y por lo tanto condicionar su ecogenicidad.

Para demostrar esta hipótesis se establecen los siguientes objetivos:

1. Validar el sistema estandarizado de la escala de grises como herramienta útil en la identificación de las placas de ateroma inestables en arterias carótidas sintomáticas de pacientes con ictus isquémico.
2. Diseñar un modelo de predicción para el reconocimiento de placas de ateroma inestables en arterias carótidas.
3. Valorar la influencia de los diferentes factores de riesgo vascular y de los tratamientos previos, de manera individualizada así como la combinación de los mismos, sobre la ecogenicidad de las placas ateromatosas carotídeas.

Materiales y métodos:

Entre 2007 y 2011 se realizó un estudio prospectivo observacional con inclusión de pacientes ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario La Paz con diagnóstico de infarto cerebral IC causado tanto por enfermedad aterotrombótica de gran vaso como por enfermedad de pequeño vaso del territorio carotídeo, en los que se objetivaron placas de ateroma carotídeas detectadas por Dúplex realizado en la primera semana del inicio de los síntomas. El estudio se desarrolló en dos etapas:

en la primera, se analizaron pacientes con placas de ateroma en ambos ejes carotídeos y se comparó la ecogenicidad de las placas de ateroma localizadas en la arteria carótida sintomática con las del eje contralateral; en la segunda, considerando sólo el lado sintomático, se analizó la utilidad del GSM en la identificación de las placas de ateroma inestables.

La adquisición de la imagen de la placa ateromatosa carotídea se realizó en el plano longitudinal, con ésta bien delineada y exponiendo el máximo de área analizable. La imagen se procesó digitalmente con el software Adobe Photoshop® para obtener los tonos de grises, en una escala de 0 a 195, y se obtuvo la mediana de la escala de grises (GSM). La adquisición y procesamiento digital de la imagen fue realizado por la misma persona.

Se realizó el análisis de la variabilidad intra-observador mediante el test Kappa y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). La validación del GSM en la identificación de placas de ateroma inestables se realizó mediante la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para identificar el punto de corte que mejor las defina. Se realizaron diferentes análisis tanto bivalente como multivalente mediante modelos de regresión logística, para ajustar los valores de GSM de las placas de ateroma inestables sobre los factores de riesgo vascular y tratamientos previos que mostraron diferencias significativas en el análisis bivalente y para el análisis de la influencia de los factores de riesgo y tratamientos sobre la ecogenicidad de las placas ateromatosas. Se aplicó la fórmula de probabilidad combinando los coeficientes de las variables que mostraron asociación de manera independiente en la clasificación de las inestables y se realizó una validación interna siguiendo el método *Leave One Out Cross Validation* para establecer el poder discriminante del modelo mediante una curva ROC.

Resultados:

En la primera fase se seleccionaron 66 pacientes de los que se analizaron 132 placas de ateroma. La ecogenicidad, medida con la escala de grises, de las placas ateromatosas del lado sintomático (GSM = 24; RIC 14-36) fue menor que la del asintomático (GSM = 29; RIC 19-46; $P = 0,031$). En la segunda fase, se seleccionaron 52 placas de ateroma carotídeas. El sistema del GSM obtuvo la mejor correlación con un CCI = 0,968; IC 0,919-0,987; $P < 0,001$. El GSM fue menor en las placas inestables (GSM = 23,0; RIC 15,5-29,5) frente a las estables (GSM = 37,0; RIC 30,0-54,0; $P < 0,001$). La curva ROC obtuvo un ABC = 0,874 (IC 0,779-0,969; $P < 0,001$), para el valor de GSM de 29 como punto de corte para definir una placa de ateroma inestable (S = 76%; E = 82%) que se asoció con un incremento de probabilidades de 13,93 veces (IC 3,66-53,01; $P < 0,001$) de que sea clasificada como tal. Las placas ateromatosas carotídeas inestables se asociaron de manera independiente con el sexo masculino, el no realizar tratamiento con IECA y el GSM < 29. Con estos datos se diseñó un nomograma con el peso relativo de cada uno, asignando 68 puntos al sexo masculino, 71 puntos al no realizar tratamiento con IECA y 100 puntos al GSM < 29 y se obtuvieron las probabilidades de placa de ateroma carotídea inestable según la combinación de estos factores (ABC = 0,890; IC 0,797-0,984; $P < 0,001$), construyendo a partir de esta probabilidad, un árbol de toma de decisión. La validación interna mediante curva ROC obtuvo un ABC = 0,834; IC 0,717-0,951; $P < 0,001$.

Con respecto a la influencia de los factores de riesgo vascular, la hipercolesterolemia se asoció con mayor ecogenicidad y el ictus previo con menor. Entre las combinaciones de características basales y factores de riesgo, la edad

mayor de 75 años combinada con hipertensión arterial o con hipercolesterolemia así como la combinación de ambas patologías, se asociaron a mayor ecogenicidad de las placas ateromatosas en arterias carótidas.

Conclusiones:

1. La evaluación del GSM es una herramienta útil en la identificación de placas ateromatosas carotídeas sintomáticas en pacientes con ictus isquémico. Dentro de éstas, el valor de GSM 29 es el que obtiene mayor sensibilidad y especificidad para la clasificación de una placa como inestable.
2. El modelo de predicción basado en $GSM < 29$, sexo masculino y tratamiento previo con IECA permite establecer la probabilidad de que una placa de ateroma carotídea sea considerada inestable.
3. Entre los factores de riesgo, la hipercolesterolemia, tanto aislada como combinada con la edad mayor de 75 años e hipertensión arterial, se asoció a una mayor ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas, mientras que el ictus previo lo hizo a un descenso de la misma.

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedades cerebrovasculares agudas

1.1.1. Concepto

Las enfermedades cerebrovasculares agudas (ECV) o ictus son trastornos causados por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, debido a la ruptura de un vaso o a que éste es bloqueado por un coágulo, interrumpiendo el aporte de oxígeno y nutrientes, causando el daño del parénquima cerebral^{1;2}.

La manifestación más frecuente es la pérdida de fuerza en cara, brazos y piernas, habitualmente del mismo lado del cuerpo, de inicio brusco. Otras manifestaciones pueden ser: confusión; dificultades para la comprensión o emisión del lenguaje; pérdida visual en uno o los dos ojos; dificultades para la marcha; mareos; pérdida de equilibrio y coordinación o pérdida de conciencia. El efecto de un ictus depende de la parte del cerebro que es lesionada y de la gravedad con que es afectada¹.

1.1.2. Epidemiología

Las ECV tienen una alta prevalencia, siendo responsables de hasta el 10% del total de muertes en el mundo y uno de los principales motivos de hospitalización y de utilización de recursos económicos de los sistemas sanitarios³. En mayores de 55 años afecta a entre 4 y 12 por 1000 personas-año, y en mayores de 65 años su prevalencia varía entre 46,1 y 73,3 por 1000 habitantes. La morbi-mortalidad de las ECV también es considerable: el 29% de los pacientes que sufren un ictus han

fallecido en el primer año; más del 30% no tienen capacidad de vivir de forma independiente, y hasta el 16% deben permanecer institucionalizados en centros médicos de larga estancia⁴.

En los países desarrollados, las ECV se encuentran entre las primeras causas de muerte y son el principal motivo de invalidez permanente en adultos⁵. En España no se disponen de estudios epidemiológicos perfectamente diseñados sobre el ictus. La mayoría de la información se basa en registros hospitalarios, encuestas puerta a puerta en población total por muestreo o registro de defunciones. La **incidencia** estimada oscila entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes⁶⁻¹¹ y asciende al 510 por 100.000 habitantes/año en el grupo comprendido entre 65 y 85 años¹². El estudio IBERICTUS, un registro epidemiológico de base poblacional, valoró la incidencia de ictus en zonas seleccionadas de España estimándola en 186,9 (IC: 182,2-197,7) por 100.000 habitantes/año¹³. Los análisis de **prevalencia** de ECV en población mayor de 65 años la cifran en alrededor de 7500 por 100.000^{14;15}, siendo la segunda causa de mortalidad global y la primera en mujeres¹⁶.

De acuerdo al tipo de ictus, los diversos estudios epidemiológicos han observado que entre el 60 y 80% de los casos son isquémicos, entre el 7 y 20% son hemorragias cerebrales primarias, y que el 7% de todos los casos se deben a hemorragias subaracnoideas.⁴

1.1.3. Subtipos etiológicos de ictus isquémico

Debido a la presencia de diferentes mecanismos de producción y etiología, perfil evolutivo, características de la neuroimagen, naturaleza, tamaño y topografía de la lesión, se utilizan numerosos términos para describir las ECV^{17;18}.

Se denomina isquemia cerebral focal cuando se afecta sólo una zona del encéfalo, e isquemia cerebral global cuando resulta afectado todo el encéfalo. La isquemia cerebral focal puede producir un ataque isquémico transitorio (AIT) o un infarto cerebral (IC), que pueden clasificarse en base a la etiología (Tabla 1) en: **1)** IC aterotrombótico o enfermedad arterial de gran vaso; **2)** IC de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeño vaso; **3)** IC cardioembólico; **4)** IC de causa inusual; **5)** IC de etiología indeterminada¹⁸.

Tabla 1: Subtipos etiológicos de ictus isquémico, criterios del GEECV de la SEN*

<i>IC aterotrombótico (Enf. gran vaso)</i>	Aterosclerosis de arteria grande. IC generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los siguientes criterios: - <i>Aterosclerosis con estenosis</i> : estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología. - <i>Aterosclerosis sin estenosis</i> : presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.
<i>IC lacunar (Enf. pequeño vaso)</i>	IC de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.
<i>IC cardioembólico</i>	IC generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (<3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.
<i>IC de causa inusual</i>	Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, etc) o por una enfermedad sistémica (infección, neoplasia, etc).
<i>IC de etiología indeterminada</i>	Por coexistencia de dos o más etiologías potenciales, por causa desconocida tras una búsqueda exhaustiva o por estudio incompleto.

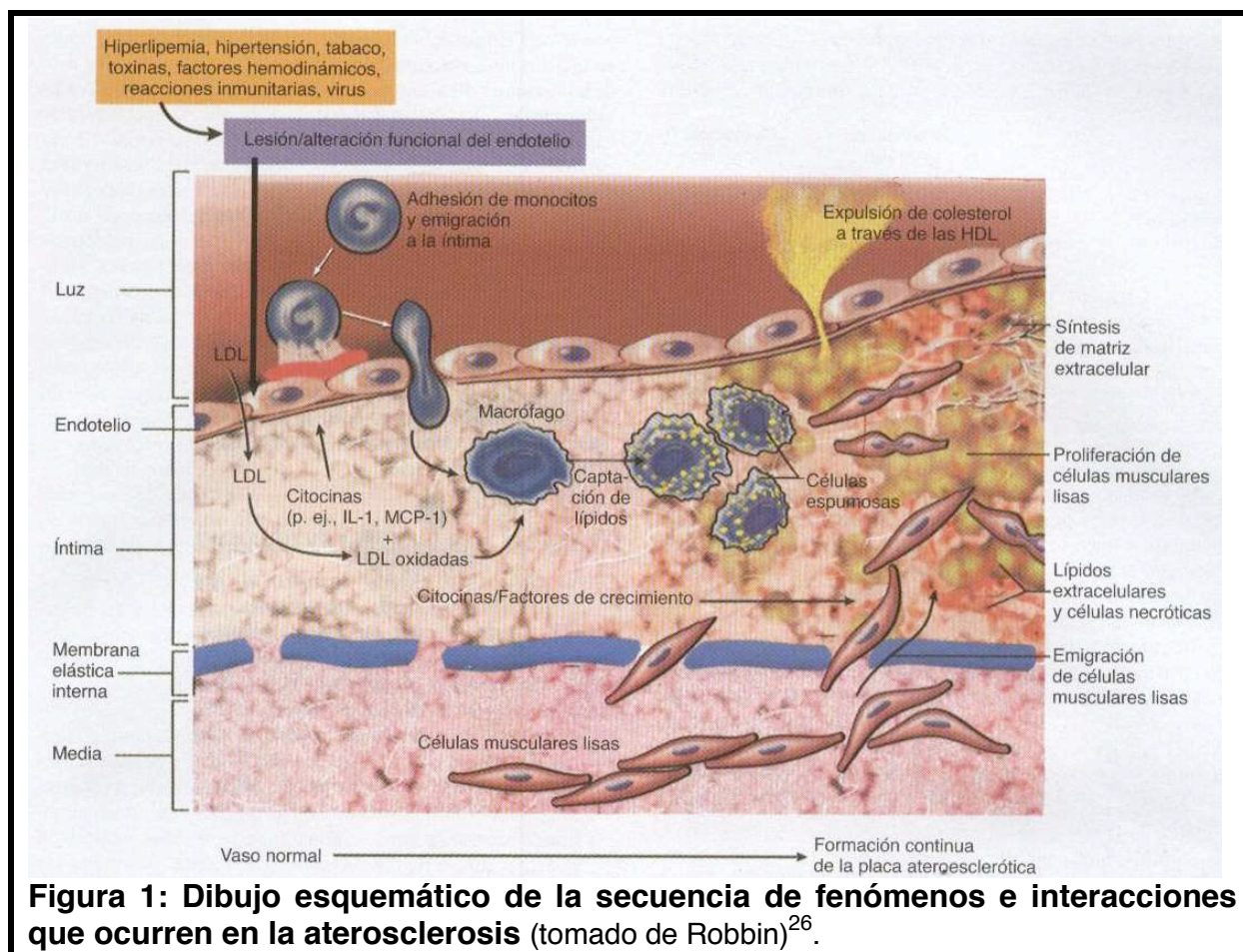
* Grupo de estudio Enfermedad Cerebrovascular de la Sociedad Española de Neurología^{17;18}

1.2. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en la pared de los vasos, que provoca cambios estructurales.¹⁹ Es un proceso crónico, atribuido inicialmente a los factores de riesgo vascular, como hipertensión arterial (HTA), consumo de tabaco, diabetes mellitus (DM) e hipercolesterolemia, aunque actualmente éstos se consideran factores aceleradores en pacientes con predisposición a desarrollarla²⁰. Además, constituye una de las causas más frecuentes de IC y AIT, por afectación de las arterias carótidas y vertebrales y de las arterias cerebrales de gran y mediano calibre^{5;21;22}.

Las lesiones que la aterosclerosis produce son el engrosamiento de la íntima y el desarrollo de placas de ateroma. El engrosamiento de la íntima involucra la proliferación de células musculares lisas en una matriz rica en proteoglicanos, mientras que las placas, además de lo anterior, presentan depósitos de lípidos y diferentes grados de infiltración por células inflamatorias como macrófagos y linfocitos T (Figura 1). La interacción entre estas células y el tejido conectivo determinan el desarrollo y progresión de la ateromatosis, incluyendo complicaciones importantes como la ruptura o trombosis²³.

A medida que el ateroma progresa puede calcificarse, ulcerarse o presentar hemorragia, pudiendo ser ésta última consecuencia de una proliferación vascular intraplaca^{24;25}. La fisura o ruptura de éste constituye el mecanismo principal de desarrollo de ictus relacionado con trombosis y embolias arterio-arteriales¹⁹.



1.2.1. Tipos de placas de ateroma y características histológicas

Las clasificación de las lesiones ateroscleróticas es continuamente revisada. La más aceptada es la resultante de las modificaciones propuestas por Virmani et al.²⁷ y Naghavi et al.²⁸ A continuación, se comentan los distintos tipos de placas de ateroma, que se clasifican en estables, vulnerables e inestables (Figura 2).

Estables: se caracterizan por una cápsula fibrosa gruesa cuyo material lipídico presenta escasa o nula necrosis, aunque pueden estar compuestas por un número variable de macrófagos y linfocitos T. En ocasiones, pueden presentar depósitos de calcio, que también se ha asociado con su estabilidad²⁹.

Vulnerables: están constituidas por una cápsula fibrosa fina, rica en células inflamatorias, con escasas células musculares lisas, y depósitos de colesterol que contienen grandes áreas necróticas. Estas placas están expuestas a la ruptura de su cápsula, lo que dejaría en contacto con la circulación un material trombogénico.

Inestables: son aquellas en las que se ha desencadenado la formación de un trombo. Esto puede ocurrir por la ruptura de la cápsula fibrosa, que expone el material necrótico con infiltrados de macrófagos y linfocitos (ulceración), células musculares lisas con mínima inflamación (erosión) o más raramente nódulos calcificados densos que irrumpen en la luz del vaso (Figura 2)^{23;30}.

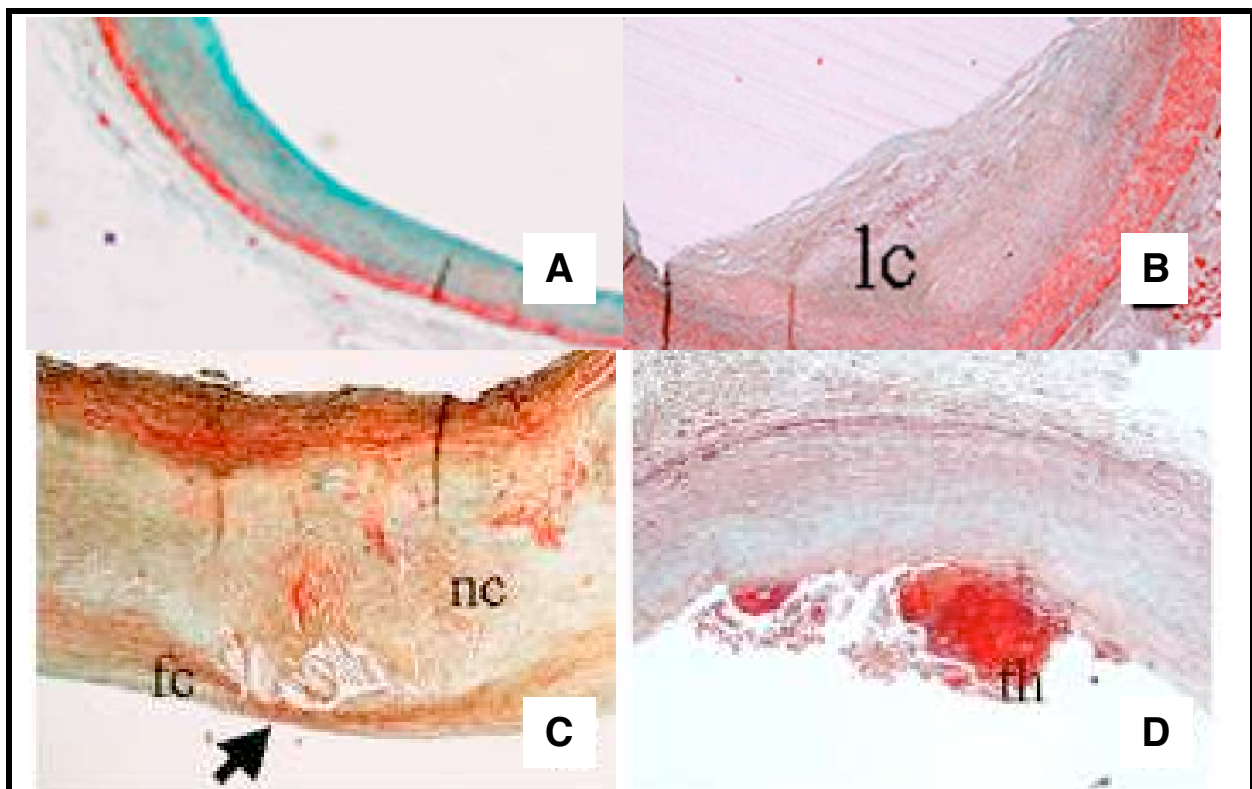


Figura 2: Tipos de lesiones ateroscleróticas, tinción de Movat, X2 aumentos: A) Engrosamiento de la íntima: células musculares lisas en una matriz de proteoglicanos; B) Placa estable: engrosamiento de la íntima asociado a depósitos de lípidos profundos (lc); C) Placa vulnerable: caracterizada por depósitos lipídicos con necrosis (nc) y una cápsula fibrosa fina (fc y flecha); D) Placa inestable: erosión superficial del endotelio asociada a trombosis (th) (tomado y modificado de Spanoli *et al.*)²³

1.2.2. Aterosclerosis carotídea y Factores de Riesgo Vascular

La aterosclerosis suele producir una lesión focal, que en el territorio carotídeo es más frecuente en la bifurcación de la arteria carótida común y el segmento proximal de la carótida interna³¹. El estudio Framingham proporcionó información rigurosa sobre la relación entre hipercolesterolemia, hipertensión arterial y otros factores con el desarrollo del proceso aterosclerótico. Posteriormente, otros estudios aportaron pruebas independientes que respaldaron la idea de considerar a éstos como “factores de riesgo”³². A continuación, se resumen los datos publicados sobre éstos factores y su influencia en arterias carótidas.

La prevalencia de aterosclerosis carotídea es similar en personas ancianas de ambos sexos. Sin embargo, en adultos jóvenes es mayor en hombres, quienes presentan una progresión lineal con el tiempo, mientras que en mujeres ocurre una progresión curvilínea a partir de los 50 años, sugiriendo un efecto deletéreo de la menopausia sobre la aterosclerosis³³.

La edad, la tensión arterial, el colesterol total, el colesterol HDL (HDL) y el índice de masa corporal han sido descritos como predictores independientes del engrosamiento de la íntima en ambos sexos. Los niveles de triglicéridos en mujeres y el sedentarismo y el hábito tabáquico en hombres, se han asociado con el aumento del grosor íntima-media (GIM)³⁴.

El estudio Tromsø es un estudio poblacional, en el que el 77% de la población invitada se sometió a un screening de factores de riesgo vascular y su repercusión clínica. De éste surgieron numerosos sub-estudios que relacionan ateromatosis carotídea y factores de riesgo. El tabaquismo se ha relacionado con el aumento del riesgo de desarrollar placas de ateroma en arterias carótidas en ambos sexos³⁴,

aunque la evolución de los ictus de causa aterotrombótica parece ser mejor en fumadores³⁵. El incremento de la HbA1c, incluso en pequeñas cantidades, se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de placas de ateroma en arterias carótidas³⁶. Mayores niveles de HDL no sólo detienen la progresión de las placas en pacientes con ateromatosis conocida sino que también reducen la masa y producen un efecto estabilizador de las mismas³⁷. A su vez, niveles más bajos de HDL empeoran las características de éstas y aumentan su riesgo de ruptura³⁸. Por otro lado, no sólo las cifras de colesterol LDL (LDL) o HDL, sino también los niveles elevados de triglicéridos se han asociado con ictus aterotrombóticos³⁹.

Estudios con estatinas demostraron que éstas producían una reducción de todos los tipos de ictus, a la vez que el descenso del colesterol LDL se relacionó con una mejoría en el GIM⁴⁰. Incluso el tratamiento con atorvastatina durante un mes, en pacientes candidatos a endarterectomía carotídea, mostró una disminución de la actividad de células inflamatorias en sangre periférica y redujo el tamaño de las placas de ateroma carotídeas, sugiriendo un efecto anti-inflamatorio precoz por parte de este grupo de fármacos⁴¹. Por último, el estudio SPARCL, contribuyó con mayor evidencia a favor del tratamiento con atorvastatina a 80 mg/día, que redujo el riesgo de ictus en todos los grupos de pacientes, siendo este beneficio mayor en el grupo con estenosis carotídea⁴².

En cuanto a la HTA, un estudio con ecografía de alta resolución mostró que en pacientes hipertensos la pared arterial es menos elástica en la zona donde se aloja la placa ateromatosa, exponiéndola a mayor riesgo de ruptura por los altos niveles de estrés generados⁴³. También las variaciones diurnas de la tensión arterial sistólica fueron asociadas con la progresión de la ateromatosis carotídea, respaldando el beneficio del tratamiento antihipertensivo en estos pacientes⁴⁴.

Sin embargo, se debe considerar que en muchos pacientes coexisten distintos factores de riesgo que pueden actuar de forma sinérgica o potenciar el desarrollo de la aterosclerosis. En este sentido, sólo encontramos el estudio MESA, de Wasserman *et al*, que realizó un análisis de todos los factores de riesgo vascular en conjunto y su repercusión las placas de ateroma carotídeas y su riesgo de complicación. Este estudio, sólo encontró relación independiente con niveles altos de colesterol total sin demostrarla con ninguno de los demás factores de riesgo⁴⁵.

1.3. Ultrasonidos y aterosclerosis carotídea

La ecografía es un método diagnóstico que utiliza la energía mecánica de las ondas de ultrasonidos y su interacción con la materia. Las imágenes se obtienen tras procesar la información procedente de los haces ultrasónicos reflejados (ecos) por las estructuras corporales que atraviesan⁴⁶.

La exploración mediante ultrasonidos en las ECV supone una herramienta única por su valor diagnóstico, pronóstico e incluso terapéutico. El estudio neurosonológico es accesible, inocuo y proporciona una valiosa información morfológica y funcional de las principales arterias extra e intracraneales⁴⁷, razones por las cuales se realiza de forma habitual en pacientes con ictus para detectar la presencia de enfermedad arterial^{48;49}.

1.3.1. Modalidades de imagen

La información percibida por el circuito receptor se procesa y puede mostrarse gráficamente de diferentes maneras:

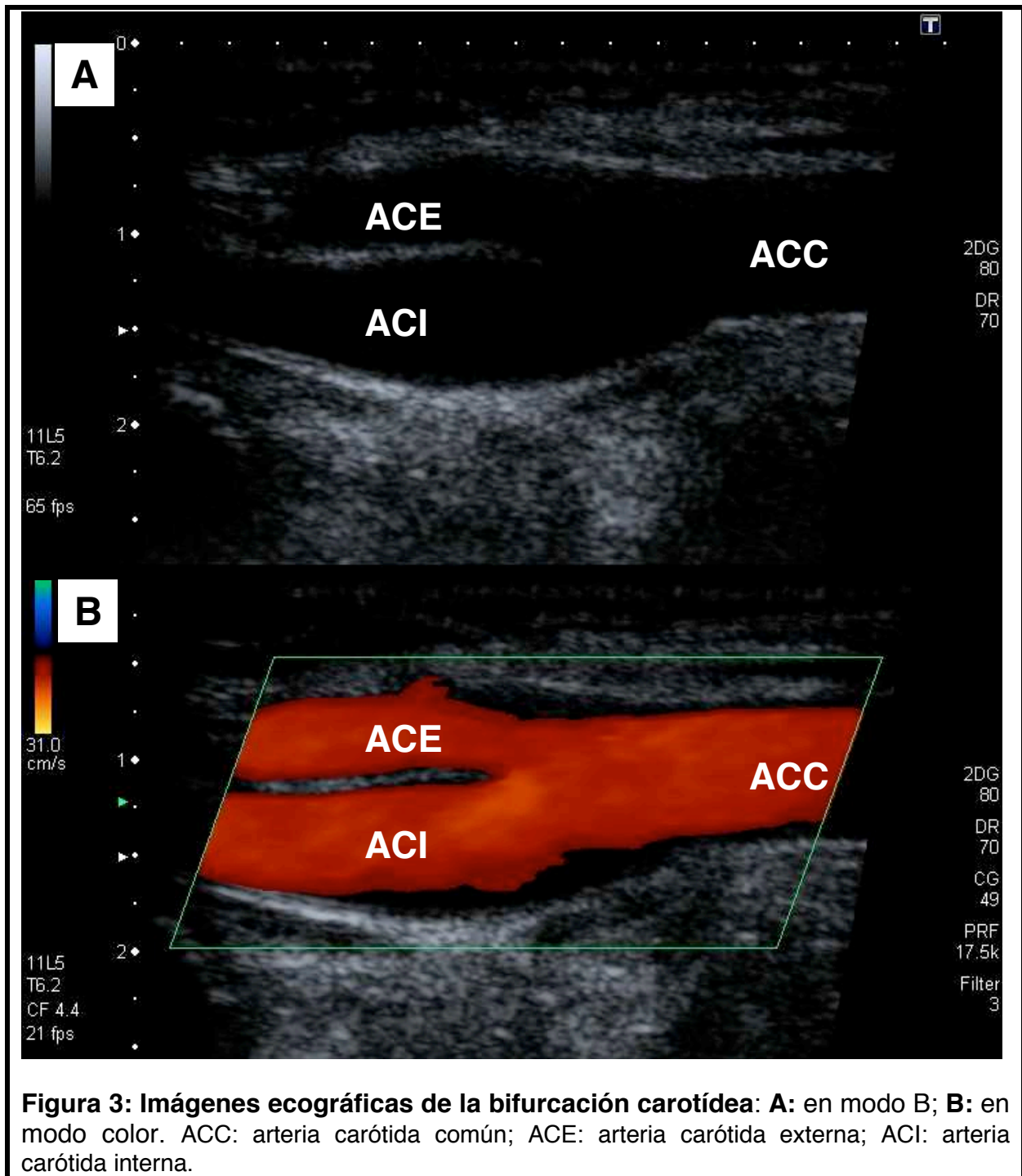
Modo B (Brightness mode): se basa en el reflejo de la señal de ultrasonidos sobre las estructuras insonadas y permite una visualización de los tejidos en dos dimensiones. La imagen resultante es un compendio de información captada por el mismo transductor que emite los ultrasonidos. Las amplitudes de onda reflejadas son codificadas en escala de grises y puestas en una imagen de acuerdo a la profundidad en que fueron reflejadas. La suma de todas las ondas de ultrasonidos se reconstruyen en la imagen final⁴⁹.

Con el modo B se visualiza de forma directa la pared y el contenido de la arteria, permitiendo detectar los diferentes estadios de aterosclerosis (Figura 3A), ya que a medida que la placa va creciendo, protruye hacia la luz del vaso, reduciendo su diámetro⁵⁰.

Modo color: Mientras que el modo B se focaliza en las propiedades del tejido, el modo color analiza el flujo sanguíneo. Basándose en el principio del efecto Doppler, las regiones con un flujo detectable son codificadas en colores en la imagen del modo B (Figura 3B). El brillo del color aumenta o cambia con el aumento de la velocidad⁴⁹.

1.3.2. Signos ultrasonográficos de aterosclerosis

Los signos fundamentales de aterosclerosis que se pueden valorar mediante ultrasonidos en las arterias carótidas son el aumento del grosor íntima-media (GIM) y la presencia de placas ateromatosas. Los criterios diagnósticos de éstos signos, han sido definidos en el último consenso europeo, realizado en Manheim.⁵¹



A) Grosor íntima-media (GIM)

El GIM se visualiza, en la proyección longitudinal, como una doble línea de las paredes de la arteria. Está formado por dos líneas paralelas, constituidas por el

espacio comprendido entre dos bordes anatómicos, que empieza en la luz de la arteria-íntima y termina en la zona de unión media-adventicia.⁵¹ Se ha demostrado que esta interfaz aumenta de grosor con la edad y que este proceso puede ser acelerado por los factores de riesgo de aterosclerosis, particularmente la HTA y factores hereditarios. Sin embargo, existen diferentes estadios entre incremento del GIM y placas de ateroma que son difíciles de diferenciar tanto por ultrasonidos como histológicamente, sobre todo a nivel de arteria carótida interna y menos frecuentemente en arteria carótida común. Por ello, y para evitar heterogeneidad de criterios, en el Consenso de Manheim se establecieron las definiciones de ambas estructuras y cómo deben medirse.

La determinación del GIM se realiza mediante un método manual que estudia un tramo de al menos 1 cm. de los 3 cm. finales de la ACC, en la pared distal y con la imagen congelada en diástole, realizando tres determinaciones diferentes en zonas de interfase clara y promediando el valor obtenido (Figuras 4 y 5).⁵¹

B) La placa de ateroma carotídea

Según el Consenso de Manheim, la placa ateromatosa carotídea se define por una estructura focal que protruye en la luz arterial al menos 0,5 mm, un engrosamiento mayor del 50% del GIM circundante, o la demostración de un GIM mayor de 1,5 mm (Figura 5)⁵¹.

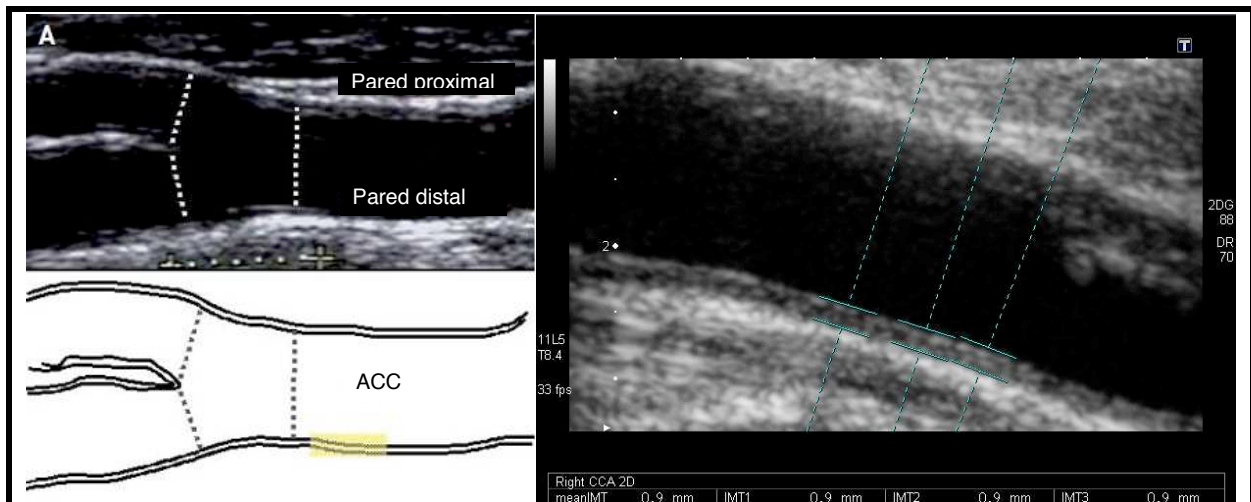


Figura 4: Medida del GIM: **A)** Corte longitudinal de ACC y su bifurcación: en amarillo se destaca dónde se realiza la medición del GIM (modificado de Irimia *et al.*)⁵²; **B)** Mediciones del GIM en la pared distal de ACC.

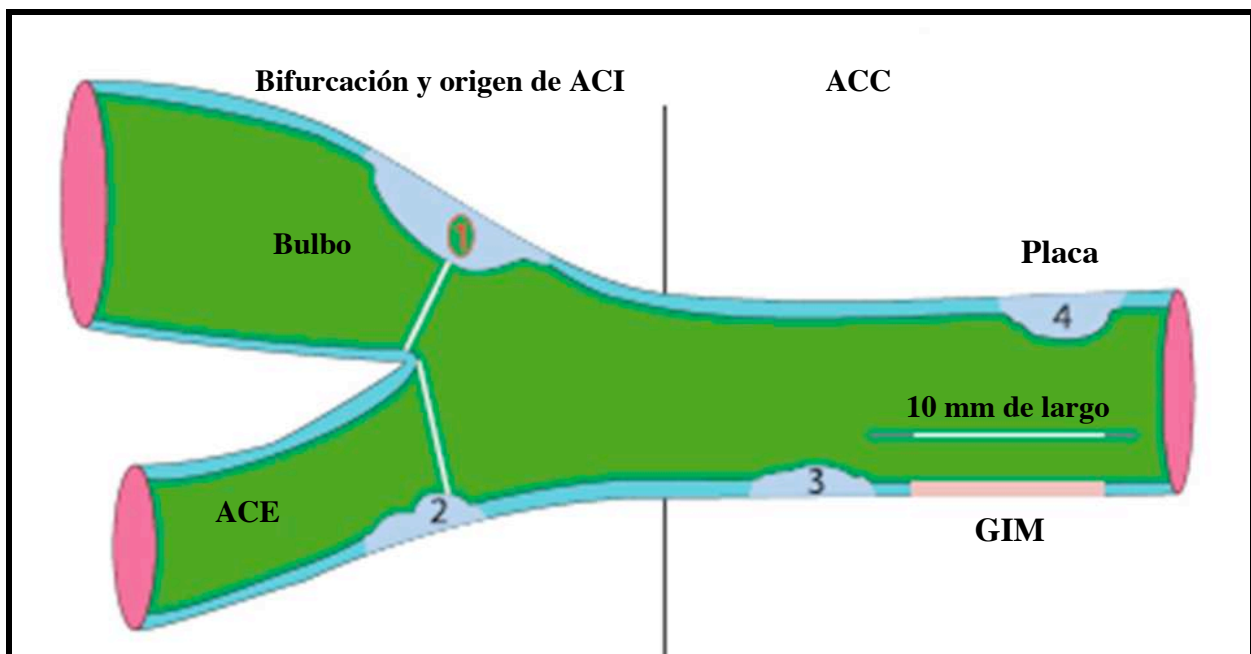
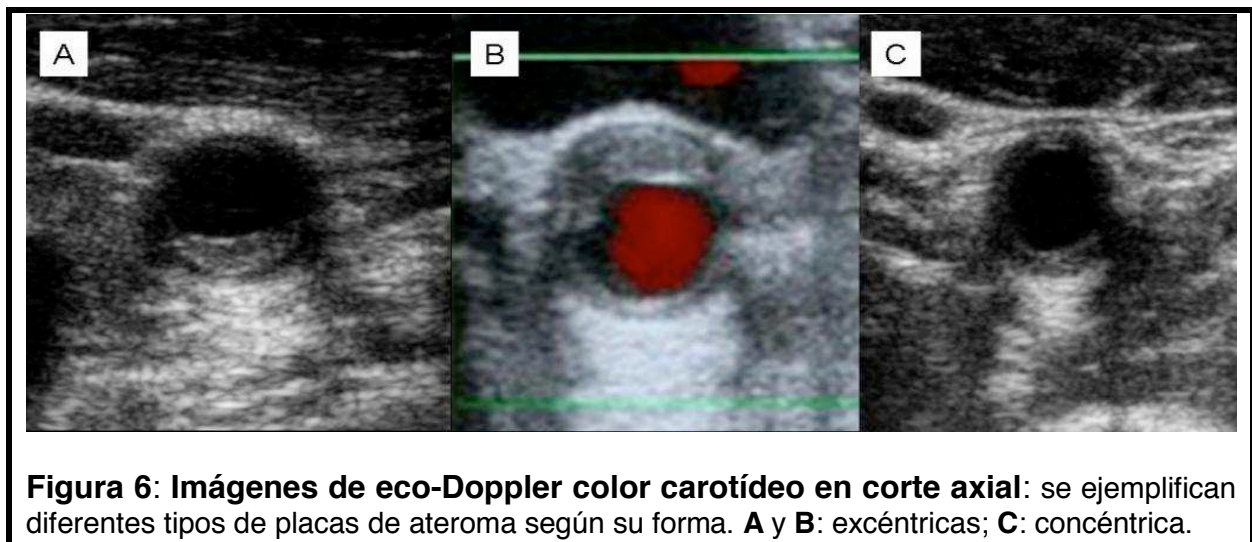


Figura 5: Esquema del árbol carotídeo: se muestra dónde se realiza la medida del GIM y ejemplos que cumplen con la definición de placa de ateroma: **1)** GIM > 1,5 mm; **2)** protrusión sobre la luz > 0,5 mm; **3) y 4)** aumento del GIM > 50% del circundante (modificado de Touboul *et al.*)⁵¹.

Clasificación de la placa de ateroma carotídea por análisis visual

La caracterización de la placa de ateroma carotídea se puede realizar mediante los siguientes criterios:

- Número: única o múltiple.
- Localización: vaso afectado, pared anterior o posterior, pared medial o lateral.
- Forma: marginal, concéntrica o circular, excéntrica o semicircular (Figura 6).
- Tamaño: extensión en plano longitudinal y grosor en plano transversal.
- Ecogenicidad: tono en escala de grises en modo B.
- Textura: homogénea o heterogénea.
- Superficie: regular o irregular.



- Grado de estenosis: nivel de reducción de la luz del vaso.⁴⁹ Para valorarlo, se utilizan criterios de velocidad sistólica, diastólica y de porcentaje de reducción de la luz, siguiendo los criterios propuestos por la Sociedad Americana de Radiología (Tabla 2)⁵³.

Tabla 2: Criterios de consenso propuestos por la Sociedad Americana de Radiología para el diagnóstico de estenosis carotídea⁵³.

Grados de estenosis %	Parámetros principales		Parámetros adicionales	
	ACI VSP (cm/seg)	Obstrucción de la luz por la placa ateromatosa (%)	VSP ACI/ACC	ACI VDF (cm/seg)
Normal	< 125	No	< 2,0	< 40
< 50%	< 125	< 50	< 2,0	< 40
50 - 69%	125-230	> 50	2,0-4,0	40-100
≥ 70% - menor preoclusiva	>230	> 50	> 4,0	> 100
Preoclusiva	>, < o Indetectable	Visible	Variable	Variable
Oclusiva	Indetectable	Visible, luz no detectable	No aplicable	No aplicable

ACI: arteria carótida interna; ACC: arteria carótida común; VSP: velocidad sistólica pico; VDF: velocidad diastólica final

Los parámetros que constituyen la base del análisis morfológico de las placas de ateroma son la ecogenicidad, la superficie y la textura, mientras que el grado de estenosis carotídea también tiene implicaciones pronósticas. Todos estos parámetros han sido correlacionados claramente con las placas de ateroma carotídeas sintomáticas en numerosas publicaciones.

- Ecogenicidad

La imagen de una placa de ateroma se muestra en una escala de grises de acuerdo a las características ultrasonográficas de la misma. Así, se denominan como

anecogénicas aquellas que se muestran más oscuras (similar a la sangre), pasando por niveles intermedios hasta llegar a las hiperecogénicas, más brillantes (similar a estructuras óseas o a la adventicia del vaso).

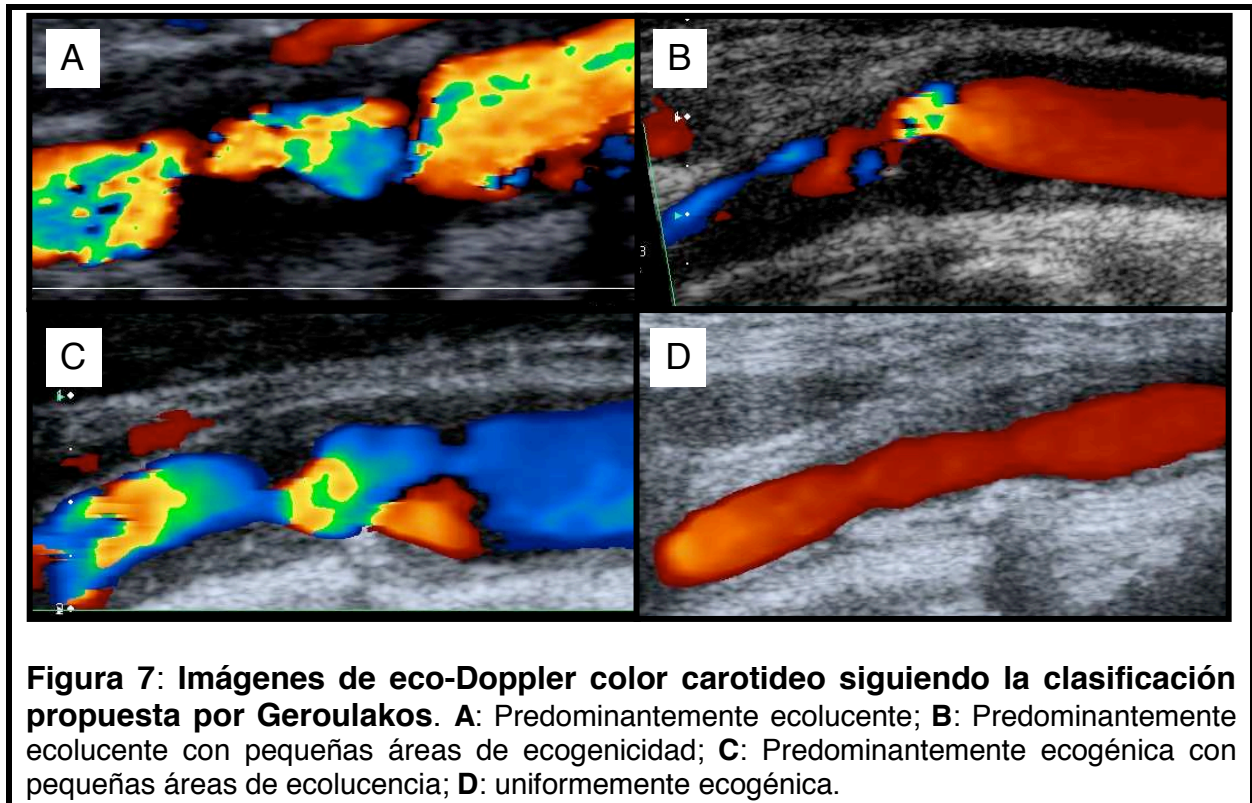
La ecogenicidad de la placa ateromatosa se relaciona con la composición o el contenido de tejido fibroso, lipídico y calcio. Las ecolucentes (o hipoecoicas) son ricas en lípidos, mientras que las hiperecoicas tienen un alto contenido en tejido fibroso y calcio^{54;55}.

Tras varios intentos y modificaciones, Geroulakos y colaboradores propusieron una clasificación que ha sido muy utilizada⁵⁶. Dicha clasificación establece cinco categorías para la caracterización visual de la ecogenicidad de la placa de ateroma carotídea (Figura 7):

- **Tipo 1:** Predominantemente ecolucente;
- **Tipo 2:** Predominantemente ecolucente con pequeñas áreas de ecogenicidad;
- **Tipo 3:** Predominantemente ecogénica con pequeñas áreas de ecolucencia;
- **Tipo 4:** uniformemente ecogénica;
- **Tipo 5:** Inclasificable: placas calcificadas con sombra que impide su correcta valoración.

Un consenso posterior propuso la estandarización de la placa de ateroma carotídea respecto a tres estructuras de referencia: la sangre dentro del vaso para anecogénico; el músculo esternocleidomastoideo para isoecogénico; y la apófisis transversa de la vértebra cervical adyacente para hiperecogénico⁵⁷. Finalmente, se propuso el uso del brillo de la interfase media-adventicia como referencia de

hiperecogenicidad, aunque la clasificación de Geroulakos ha tenido una mayor aceptación en la práctica habitual⁵⁸.



- Superficie

La superficie puede ser regular (lisa), cuando se observa una línea homogénea que la cubre toda su extensión, o irregular, cuando esta línea no se puede objetivar. También se propuso el término de medianamente irregular, cuando existen variaciones de altura entre 0,4 y 2 mm. en su contorno, pero este último concepto no se utiliza.

- Textura

Refleja la distribución de los diferentes tonos de grises en el área de una placa de ateroma determinada. De esta manera, se clasifican en:

- Homogéneas: cuando presentan una ecogenicidad uniforme. Éstas pueden tener una superficie fina y regular.
- Heterogéneas: cuando su ecogenicidad no es uniforme y se combinan áreas hipo e hiperecogénicas. Éstas pueden tener una superficie tanto lisa como irregular⁵⁹.

Signos de complicación de la placa de ateroma

Mediante el análisis visual de la superficie de la placa de ateroma pueden observarse signos de complicaciones de la misma, como son la presencia de ulceraciones y trombosis. A su vez, en el seno de la placa ateromatosa se puede objetivar la presencia de hemorragia.

- Ulceración

Corresponde a una irregularidad en la superficie de la placa de ateroma que debe ser vista con el haz de ultrasonido en dos planos diferentes. Además, ha de cumplir tres criterios: 1) el receso debe tener al menos 2 mm. de profundidad y 2 mm. de largo; 2) el fondo debe estar bien definido, y; 3) debe mostrar una zona de flujo inverso y lento en el receso¹⁹. Sin embargo, debido a que parece tener implicación en el desarrollo de ictus, algunos autores consideran ulceración a cualquier

alteración de la superficie. En síntesis, es el resultado de la rotura o fisura de la cápsula fibrosa de una placa de ateroma que expone al flujo sanguíneo componentes poderosamente trombogénicos, lo que desencadena el proceso de agregación plaquetaria y puede provocar embolias arterio-arteriales.

- **Trombosis**

Es el resultado de la rotura o fisura de la cápsula fibrosa de una placa de ateroma que expone al flujo sanguíneo componentes poderosamente trombogénicos, que desencadena el proceso de agregación plaquetaria y termina formando un trombo en la luz del vaso. Puede desencadenarse por la ulceración de la superficie de la placa, aunque algunos autores lo han relacionado también con erosiones⁶⁰. En el modo B de ultrasonidos, la superficie de la placa de ateroma aparece cubierta por un área hipo o isoecogénica que puede llegar a ocluir o no la luz del vaso.

- **Hemorragia intraplaca**

Causada por la ruptura de vasos capilares que proliferan en la placa ateromatosa, mecanismo mediante el cual aumenta su tamaño y por ende, el grado de estenosis carotídea. En la ecografía (modo B) se objetiva como un área focal ecolucente y se ha relacionado con placas sintomáticas^{48;61;62}.

Caracterización ultrasonográfica de la placa ateromatosa carotídea por análisis computarizado

La caracterización visual de la placa de ateroma es un método subjetivo y observador dependiente, por lo que se han desarrollado otros métodos para medir la ecogenicidad de la misma de manera estandarizada, independientemente del aparato de ultrasonido utilizado y la ganancia empleada en la adquisición de la imagen. La estandarización de la imagen permite aplicar un criterio uniforme a imágenes adquiridas por distintos operadores utilizando diferentes equipos de ultrasonidos. Entre estos métodos se encuentran la determinación de la mediana de la escala de grises estandarizada así como la utilización de escalas de color.

a) Mediana de la escala de grises (GSM)

Elatrozy y colaboradores propusieron en 1998 un sistema de medida de la ecogenicidad de la placa ateromatosa basado en el análisis computarizado de la escala de grises, medida con ecografía modo B y color, obteniendo resultados más cuantitativos, más objetivos y menos operador-dependientes^{63,64}. (Figura 8)

Este método fue descrito estudiando 91 placas con estenosis carotídea mayor del 50% en 77 pacientes. De las 27 placas que se diagnosticaron como sintomáticas, en 16 se objetivaron lesiones isquémicas cerebrales en la neuroimagen⁶⁵. En el mismo año, estos mismos autores identificaron el punto de corte en un GSM menor de 40 como buen predictor de síntomas hemisféricos relacionados con placas de ateroma carotídeas y describieron que la ecolucencia analizada mediante este sistema

estandarizado era más fácilmente asociable a síntomas hemisféricos que el grado de estenosis carotídea ⁶⁶.

Este proceso permite una óptima valoración inter e intra-observador permitiendo la comparación de los resultados obtenidos por distintos laboratorios de ultrasonografía. Sin embargo, el representar la mediana de ecogenicidad de toda la placa de ateroma, puede no tener en cuenta variaciones regionales, en especial en zonas cercanas a la superficie de la misma ¹⁹.

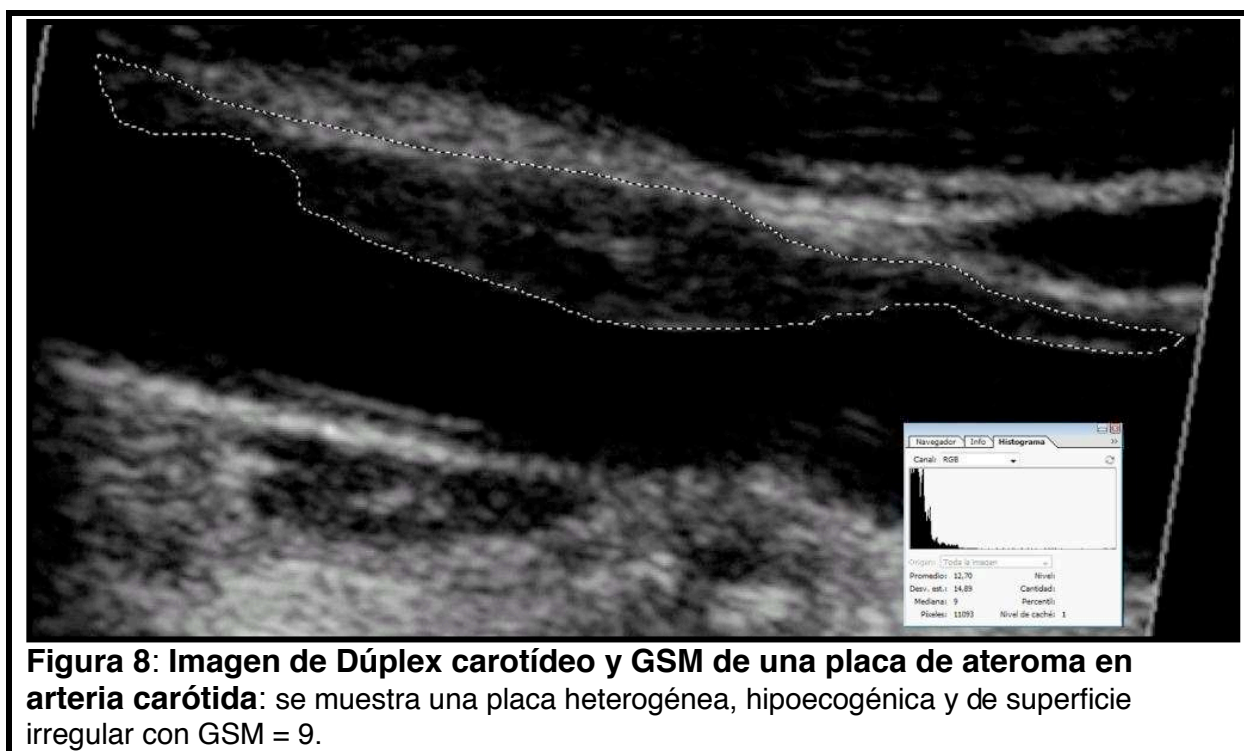


Figura 8: Imagen de Dúplex carotídeo y GSM de una placa de ateroma en arteria carótida: se muestra una placa heterogénea, hipoeecogénica y de superficie irregular con GSM = 9.

b) Escalas de color

Este método consiste en realizar un mapeo de cada píxel de toda el área de la placa de ateroma y asignarle un color según su GSM. De acuerdo a la ecogenicidad, se colorea cada punto de rojo si el GSM es menor de 50, amarillo si está entre 50-70 y

de verde si es mayor de 70. Esta caracterización tiene buena correlación con los componentes histológicos de la placa y permite identificar las zonas inestables con alta precisión⁶⁷.

1.4. Reproducibilidad y limitaciones de los estudios de caracterización de la placa de ateroma mediante ultrasonografía

La caracterización visual de la placa de ateroma tiene una tasa de variabilidad inter- e intra-observador muy elevada. La clasificación en tres categorías de Polak y colaboradores (tipo 1 o hipoecoica, tipo 2 o isoecoica y tipo 3 o hiperecoica) muestra una buena reproducibilidad interobservador con un valor de Kappa (κ) = 0,95⁶⁸. Sin embargo, las clasificaciones más utilizadas tienen más categorías, presentando valores de concordancia inferiores a 0,8^{56;69}. Esta variabilidad puede explicarse porque los sistemas de clasificación con dos o tres categorías son más simples y una buena reproducibilidad puede ser más fácil de obtener^{68;69}. En la clasificación de cinco categorías de Geroulakos⁵⁶, el pertenecer a la categoría 2 o 3 implica un patrón heterogéneo, tanto si predominan las áreas ecolucentes (tipo 2) como ecogénicas (tipo 3), mientras que el pertenecer a las categorías 1 ó 4 supone tener un patrón homogéneo. Además, el no utilizar estructuras de referencia, o utilizar referencias distintas en cada sistema de clasificación, puede ser causa de su amplia variabilidad⁷⁰. Por otra parte, en el estudio Tromsø, basado en la clasificación de cuatro categorías de Gray-Wale, se utilizaron dos estructuras de referencia, la luz del vaso para las placas ecolucentes (tipo 1) y el brillo de la adventicia para las hiperecogénicas (tipo 4); mostrando una buena concordancia inter e intra-

observador (κ de 0,72 y 0,76 respectivamente)⁷¹. En general, una gran variabilidad en la reproducibilidad es directamente proporcional al número de categorías y de observadores, y también refleja la ausencia de un método estandarizado. Sin embargo, como la estructura ecográfica de la placa ateromatosa tiene valor pronóstico, es importante considerar un sistema de clasificación que permita la evaluación de toda su extensión valorando de forma simultánea tanto su heterogeneidad como su ecogenicidad.

Por ello, recientemente se ha estudiado la ecogenicidad de las placas de ateroma utilizando un método estandarizado, el GSM, tal como se ha comentado con anterioridad. Este método posee una buena concordancia inter-observador, que además es independiente del método de registro utilizado (imagen digital, vídeo o cinta magnética). Por ello, el método de medida del GSM estandarizado sería el más adecuado para medir la ecogenicidad de la placa de ateroma carotídea⁶⁵.

1.5. Implicaciones pronósticas de la ecogenicidad de la placa de ateroma carotídea

Se han desarrollado diversos estudios que intentan correlacionar las características ultrasonográficas de la placa ateromatosa con su estructura histológica, y de esta manera establecer el riesgo de complicación que pudiera tener.

Mediante el análisis visual se ha valorado la morfología y la ecogenicidad de la placa, relacionando las anecoicas (más ecolucentes) con lesiones hemorrágicas o necróticas mientras que las ecogénicas se asocian a la presencia de tejido fibroso.

En la misma línea, las placas de ateroma homogéneas se asocian a contenido fibroso mientras que las heterogéneas a necrosis o hemorragia^{55;72-76}.

El contenido lipídico y la presencia de hemorragia intraplaca están relacionados con placas de ateroma “inestables” que son hipoeecogénicas, mientras que el tejido fibroso y el calcio están asociados con placas de ateroma “estables” (hipereecogénicas). Las anecoicas, heterogéneas e irregulares y el mayor grosor íntima-media (GIM) son más vulnerables y aumentan el riesgo de ictus, incluso en ausencia de estenosis carotídea de alto grado^{28;77-80}.

La ecolucencia de las placas de ateroma carotídeas estenosantes se ha asociado con el desarrollo de isquemia cerebral, pues los sujetos con placas ateromatosas ecolucentes tienen un mayor riesgo de IC y de AIT, siendo este incremento del riesgo independiente del grado de estenosis carotídea, la edad, el sexo y otros factores de riesgo vascular^{71;78;81;82}.

Además, la ecolucencia de la placa se ha asociado a un incremento en el número de émbolos arteriales, detectados mediante Doppler transcraneal (DTC), durante la endarterectomía y la angioplastia con implantación de stent en arterias carótidas⁸³⁻⁸⁵.

Las clasificaciones de la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas utilizando los criterios actuales han mostrado una moderada o pobre correlación con los hallazgos histológicos tras la endarterectomía. Sin embargo, tanto la presencia de una cápsula fibrosa, un núcleo necrótico o una hemorragia intraplaca, pueden ser valorados adecuadamente con los equipos de ultrasonidos, aunque estos hallazgos son pasados por alto en estas clasificaciones⁴⁹.

De la misma manera que con el análisis visual, mediante el análisis computarizado también se ha estudiado el contenido de la placa de ateroma. Así, la alta

ecogenicidad se ha relacionado con tejido fibroso o calcificaciones mientras que las zonas ecolucientes se han asociado a tejido necrótico o hemorrágico. Además, la ecolucencia de las placas ateromatosas en las imágenes estandarizadas también parece estar más asociada a síntomas cerebrales hemisféricos que el grado de estenosis carotídea⁵³.

Las características de la placa de ateroma carotídea, en términos de ecolucencia (GSM estandarizado) y estructura anatómica, se relacionan con la aparición de isquemia cerebral, además de asociarse de manera característica con síntomas cerebrales hemisféricos o retinianos⁸⁴. En una serie de pacientes con estenosis carotídea del 50-99% que habían presentado amaurosis fugax, AIT, IC o eran asintomáticos, las placas ateromatosas relacionadas con síntomas fueron significativamente hipoecoicas y con mayor grado de estenosis carotídea que las asintomáticas (GSM = 13,3 vs. 30,5 y grado de estenosis = 80,5% vs. 72,2%).

En otro estudio, el GSM de las placas asociadas con IC territoriales silentes en la tomografía computarizada (TC) fue de 14, mientras que el de las placas que no asocian estos IC fue de 30 ($p = 0,003$), demostrando la utilidad de este sistema en la identificación de las placas relacionadas con isquemia cerebral⁸⁶. Además, la detección de microembolias en la arteria cerebral media ipsilateral mediante DTC es más frecuente en presencia de placas carotídeas con baja ecogenicidad, con independencia del grado de estenosis carotídea. Estos datos son congruentes con la naturaleza embólica arterio-arterial de las manifestaciones cerebrovasculares en pacientes con ateromatosis carotídea⁸⁴.

El análisis de la ecogenicidad de las placas de ateroma ha relacionado su estabilidad con el riesgo de complicación, pero también se ha descrito cierta remodelación y tendencia a la estabilización después de un episodio de isquemia

cerebral⁸⁷. En este sentido, en nuestro laboratorio de Neurosonología se ha desarrollado un estudio que sugiere que la ecogenicidad, valorada por la escala de Geroulakos y por el GSM, se modifica con el paso del tiempo. Después de un episodio isquémico cerebral, las placas de ateroma carotídeas ipsilaterales presentaron diferentes ecogenicidades según el momento de la valoración por ultrasonidos, siendo ésta muy similar a la de placas de ateroma carotídeas del lado asintomático a partir de los 7 días del evento, lo que sugiere un efecto de remodelación y estabilización después del ictus (Anexo I)⁸⁸. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la realización precoz del estudio ultrasonográfico.

En la descripción del método GSM, al igual que los estudios que surgieron a partir de éste, se analizaron placas de ateroma carotídeas sintomáticas y asintomáticas con estenosis mayores del 50%. Sin embargo, este análisis de la ecogenicidad debería ampliarse a aquellas con estenosis carotídea menor del 50% ya que sus características ultrasonográficas pueden poner de manifiesto una composición tisular de riesgo, independientemente del grado de estenosis carotídea.

El empleo de este sistema podría aportar mayor objetividad en la clasificación de las placas de ateroma carotídeas que dan origen a los síntomas de los pacientes. Por ello, sería importante validar el uso del GSM. Pero el hecho de que una placa este localizada ipsilateral a la zona de isquemia cerebral no significa necesariamente que ésta sea la causante de los síntomas. La aplicación del sistema del GSM sólo a las ipsilaterales al territorio de isquemia cerebral podría demostrar su utilidad en la identificación de las que son realmente inestables. El sistema estandarizado del GSM contribuiría con mayor peso en la clasificación del tipo de IC, definiendo con mayor precisión la etiología aterotrombótica, a diferencia de las clasificaciones actuales, que se basan en el grado de estenosis carotídea.

En cuanto a la correlación entre factores de riesgo y ecogenicidad, sólo hemos encontrado un estudio que relacionó menor GSM con pacientes diabéticos y con cifras más elevadas de triglicéridos⁸⁹. No existen referencias en lo que respecta a la posible influencia de los tratamientos de los pacientes y su relación con la ecogenicidad medida mediante el sistema GSM.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

En base a los antecedentes descritos hemos elaborado la siguiente hipótesis:

El sistema de la escala de grises es un método estandarizado que aportaría más objetividad a la identificación de aquellas placas de ateroma carotídeas con mayor contenido lipídico pero que precisa ser validado de manera prospectiva.

Actualmente, la clasificación de una placa de ateroma carotídea como inestable se realiza mediante criterios clínicos y ultrasonográficos subjetivos, por lo que la aplicación del GSM a placas de arterias carótidas sintomáticas permitiría identificar un punto de corte a partir del cual se pudiese considerar a una placa como inestable y confirmar la etiología aterotrombótica del ictus.

Por otra parte, los factores de riesgo vascular relacionados con el desarrollo de ateromatosis carotídea y los tratamientos previos a los que son sometidos los pacientes podrían influir, de manera independiente o combinada, en la composición de las placas de ateroma y, por lo tanto, condicionar su ecogenicidad.

OBJETIVOS

Para demostrar esta hipótesis se establecen los siguientes objetivos:

1. Validar el sistema estandarizado de la escala de grises como herramienta útil en la identificación de las placas de ateroma inestables en arterias carótidas sintomáticas de pacientes con ictus isquémico.

2. Diseñar un modelo de predicción para el reconocimiento de placas de ateroma inestables en arterias carótidas sintomáticas.
3. Valorar la influencia de los diferentes factores de riesgo vascular y de los tratamientos previos, individualizados así como la combinación de los mismos, sobre la ecogenicidad de las placas ateromatosas carotídeas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional en pacientes con IC causado tanto por enfermedad aterotrombótica de gran vaso como por enfermedad arterial de pequeño vaso del territorio carotídeo en los que se objetiven placas de ateroma en arteria carótida interna mediante Dúplex.

3.1.1. Población

Pacientes con diagnóstico de IC que ingresaron en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Para la distinción de los diferentes subtipos de ictus se aplicó la clasificación etiológica de la SEN^{17;18} (Tabla 1).

3.1.2. Periodo de estudio

El estudio se realizó, de manera secuencial, en dos fases comprendidas entre los años 2007 y 2011.

Plan de trabajo:

1ª fase: se analizaron pacientes con IC que presentaron placas de ateroma en ambos ejes carotídeos y se comparó la ecogenicidad de las sintomáticas (ipsilaterales a los síntomas) con las del eje contralateral.

2ª fase: se analizaron pacientes con IC que presentaron placas de ateroma considerando sólo arterias carótidas sintomáticas, para evaluar la utilidad del sistema GSM en la identificación de las placas de ateroma inestables.

3.1.3. Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de IC de causa aterotrombótica o lacunar del territorio carotídeo.
2. Realización de Dúplex carotídeo en la primera semana del inicio de los síntomas.
3. Presencia de placa de ateroma en el eje carotídeo ipsilateral a la isquemia cerebral.
4. Presencia de lesión isquémica reciente en neuroimagen.

3.1.4. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de IC de etiología cardioembólica, indeterminada o inhabitual.
2. Diagnóstico de IC de etiología aterotrombótica y lacunar dependientes de arterias del territorio vértebro-basilar.
3. Diagnóstico de AIT.
4. Estudio Dúplex carotídeo realizado después de siete días del inicio de los síntomas de isquemia cerebral.

3.1.5. Tamaño muestral

Al tratarse de un estudio piloto, no es posible el cálculo formal de un tamaño muestral. Teniendo en cuenta la muestra de los estudios previos que describieron el

sistema GSM en la evaluación de la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídea, se estimó que, para la primera fase, 50 pacientes con placas de ateroma carotídeas bilaterales serían suficientes. Para la segunda fase, se consideró que el análisis de 25 placas clasificadas como inestables e igual número de placas estables en pacientes con lesión isquémica cerebral demostrada serían suficientes para obtener resultados concluyentes.

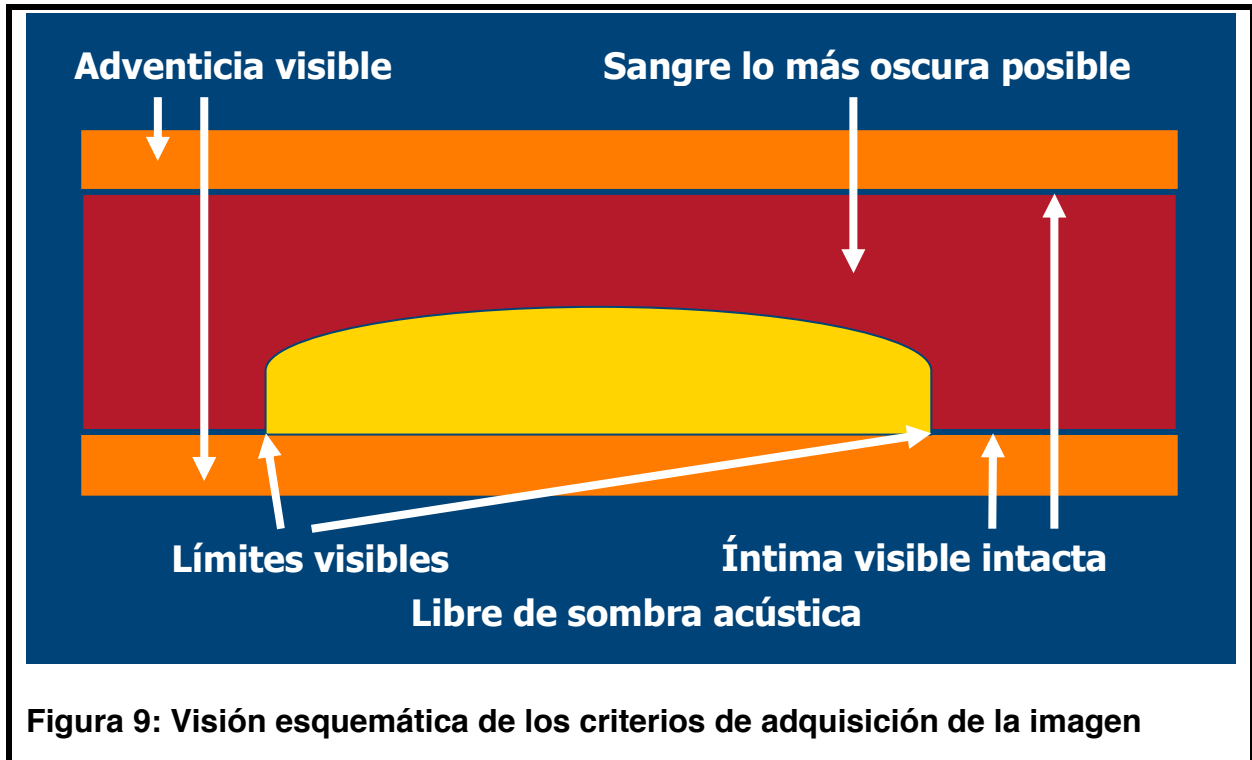
3.2. Exploración con ultrasonidos

Los estudios ultrasonográficos de arterias carótidas se realizaron por un único observador con un ecógrafo portátil Toshiba Inc. Modelo “SSA-660A” (Xario), siguiendo las guías del Colegio Americano de Radiología.^{48;53}

3.2.1. Adquisición de las imágenes de las placas de ateroma carotídeas

Según los criterios publicados por Tegos *et al.* debe adquirirse una imagen ecográfica de la placa de ateroma carotídea en el plano longitudinal. Se ajustará la ganancia de tal forma que la sangre en la vecindad de la placa sea hipoecogénica (ecoluciente) de manera uniforme sin ruidos ecográficos y que la adventicia sea hiperecogénica de manera uniforme y lo más gruesa posible. Además, la placa de ateroma deberá estar bien delineada y exponiendo el máximo de área analizable. Para la delimitación más exacta de la imagen puede utilizarse el modo color, que distingue claramente los límites entre la luz del vaso y la placa ateromatosa⁶³. Los

detalles sobre los criterios de adquisición de la imagen se esquematizan en la Figura 9.



3.2.2. Sistema estandarizado de escala de grises

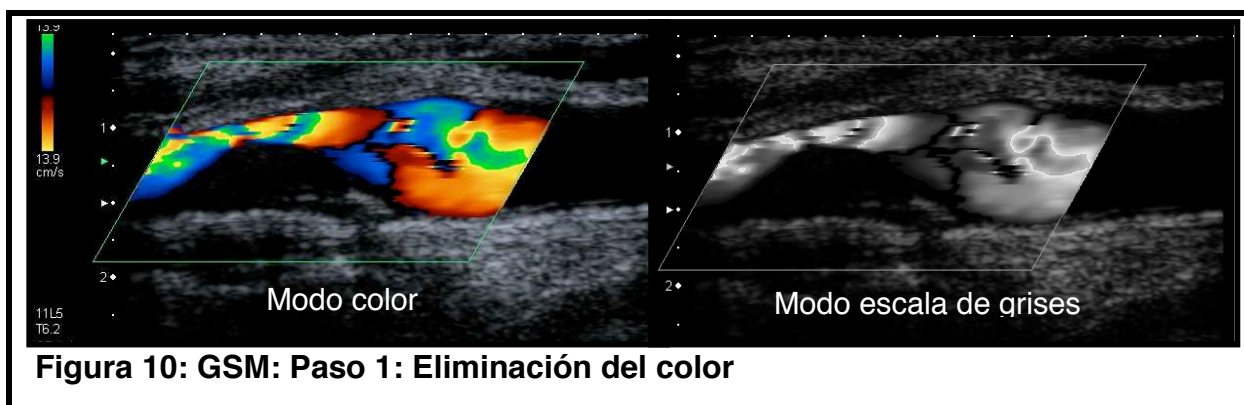
La ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas se valoró mediante el método propuesto por Elatrozy *et al*, por el que se transforma la imagen a una escala de grises estandarizada que permite comparar las placas ateromatosas entre sí.^{65;66}

Una vez que se ha adquirido, la imagen es procesada digitalmente en un ordenador para obtener los tonos de grises por los que está formada la placa de ateroma, en una escala que va desde el 0 (color negro) hasta el 255 (color blanco). Sin embargo, para poder comparar imágenes con diferente ganancia, primero deberá estandarizarse dicha escala⁶⁶. Para ello, se adjudica un valor bajo de la escala al

punto más ecolucente de la imagen, que es la sangre intraluminal, y un valor más alto a la región más ecogénica, que es la adventicia de la arteria. Se transforma la imagen a una escala cuyos valores pueden ir desde 0 (color negro) hasta 195 (color blanco) y posteriormente se delimita el área de la placa de ateroma. De esta forma se obtiene la suma de puntos en una escala de grises estandarizada y la mediana de dicha escala es el GSM de la placa de ateroma.

Este método se aplica mediante el cumplimiento de una serie de pasos que se realizan con el software Adobe Photoshop® que se detallan a continuación:

1. Eliminación del color: transformar la imagen color en una en escala de grises (Figura 10).



2. Medida del GSM de la sangre y de la adventicia: asignar a cada elemento un valor en la escala de grises, que serán los parámetros de referencia (Figura 11). Se obtiene, utilizando los niveles prefijados por el software, un valor para la sangre (área más oscura) y otro para la adventicia (área más clara).



Figura 11: GSM: Paso 2: Medida del GSM: Sangre= 0; Adventicia: 90.

3. Estandarización de la imagen: transformar la escala de grises con la que se tomó la imagen por otra que varía entre 0 y 195 (Figura 12).



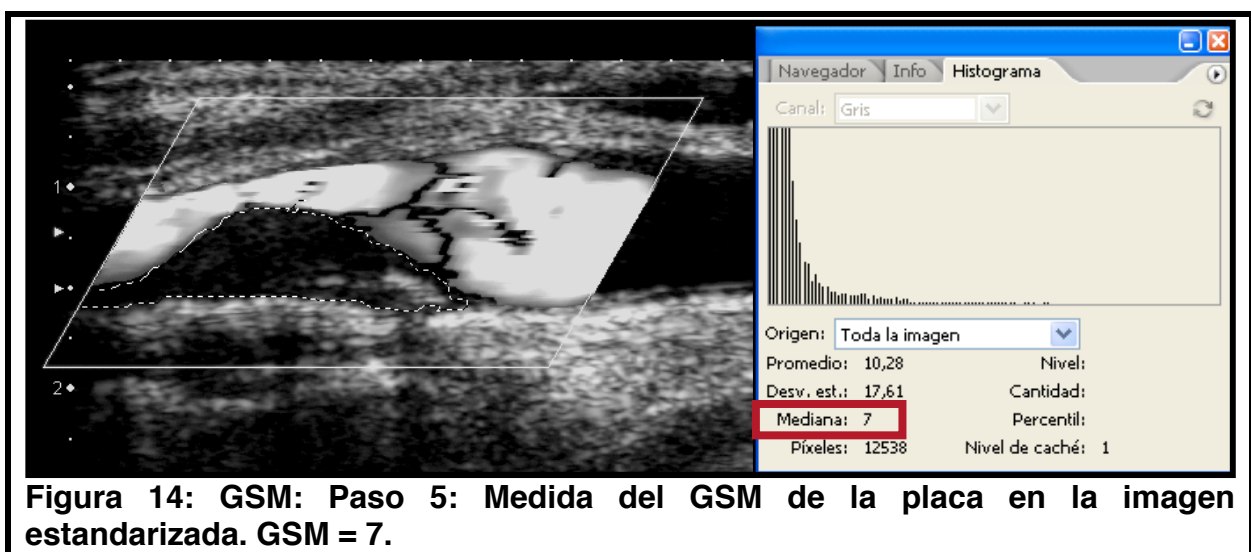
Figura 12: GSM: Paso 3: Estandarización de la imagen

4. Medida del GSM de la sangre y adventicia en la imagen estandarizada: para asegurar que el procedimiento ha sido correcto, repetimos la asignación de un valor en GSM a ambas en la imagen estandarizada. Si el valor de la sangre

está entre 0-5 y entre 185-195 para la adventicia, la estandarización es correcta (Figura 13).



5. Medida del GSM de la placa en la imagen estandarizada: se delimita el área de la placa de ateroma y se obtiene el valor de la mediana de la escala de grises para cada uno de los puntos que la forman, denominado GSM de la placa ateromatosa (Figura 14).



La adquisición y el procesamiento digital de las imágenes fue realizado siempre por la misma persona, sin información sobre los datos clínicos de los pacientes.

3.2.3. Variabilidad intra-observador

Para el análisis de la variabilidad intra-observador tanto en la clasificación subjetiva de las características y ecogenicidad de las placas como en la determinación del GSM, se obtuvieron dos imágenes en los pacientes en los que la estabilidad clínica y la no interferencia con otros procesos diagnósticos o terapéuticos lo permitieron.

3.3. Variables analizadas

A continuación se enumeran las variables consideradas en el estudio. Estas fueron recogidas en una base de datos diseñada específicamente para el mismo y se definieron de la siguiente manera:

Edad: edad del paciente en años en el momento de la prueba.

Sexo: dividido en varones o mujeres.

Índice de masa corporal (IMC): peso / talla².

Hipertensión arterial (HTA): diagnóstico previo de HTA o tratamiento regular con fármacos antihipertensivos.

HTA mal controlada: cifras de tensión arterial por encima de 140/90 mmHg en más de dos ocasiones en condiciones basales en el último mes antes del IC⁹⁰⁻⁹².

Diabetes mellitus (DM): diagnóstico previo de DM o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.

DM mal controlada: hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 7%⁹⁰⁻⁹².

Hipercolesterolemia: diagnóstico previo de hipercolesterolemia o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

LDL-Colesterol (LDL): categorizado en mayor o menor de 130 mg/dl. Se considera hipercolesterolemia mal controlada con niveles de LDL en sangre > 130 mg/dl⁹⁰⁻⁹².

Hipertrigliceridemia: diagnóstico previo de hipertrigliceridemia o niveles de triglicéridos en sangre mayores de 150 mg/dl.

Consumo de tabaco: clasificado en fumadores (consumo de más de tres cigarrillos al día durante el año previo al ictus) y no fumadores (ex fumadores de más de un año y nunca fumadores).

Cardiopatía isquémica (CI): historia personal de angina típica y/o de infarto de miocardio o signos electrocardiográficos de tipo isquémico.

Enfermedad arterial periférica (EAP): historia de claudicación intermitente, isquemia arterial o tratamiento quirúrgico de revascularización en una o ambas extremidades inferiores por enfermedad aterosclerosa.

Ictus previo: antecedentes de ECV previa.

Tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios: tratamiento regular con antiagregantes plaquetarios. Se consideró: ácido acetil salicílico (AAS), clopidogrel, ticlopidina y triflusal.

Tratamiento previo con antihipertensivos: tratamiento regular con uno o más de los siguientes fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), beta-bloqueantes (BB), calcioantagonistas (CA), diuréticos y otros antihipertensivos.

Tratamiento previo con estatinas: tratamiento regular con estatinas. Se consideró: atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y rosuvastatina.

Placa de ateroma carotídea: sintomática o no sintomática (asintomática). Según esté localizada ipsi o contralateral a los síntomas de isquemia cerebral.

Ecogenicidad de la placa de ateroma: clasificada según los criterios propuestos por Geroulakos en predominantemente ecolucente, predominantemente ecolucente con pequeñas áreas de ecogenicidad, predominantemente ecogénica con pequeñas áreas de ecolucencia, uniformemente ecogénica e inclasificables.⁵⁶

Textura: definida como homogénea o heterogénea.

Superficie: definida como regular o irregular.

Complicaciones de la placa: se considera ulceración, trombosis o hemorragia intraplaca.

Grado de Estenosis carotídea: según el consenso de ultrasonografía de la Sociedad de Americana de Radiología.⁵³ (Tabla 2).

Placa de ateroma carotídea: estable o inestable. Esta clasificación se realiza en base a la combinación de criterios clínicos y ultrasonográficos. Estos últimos exigen la presencia de manifestaciones neurológicas en el mismo lado de la placa de ateroma carotídea, combinado con el grado de estenosis del vaso y las características de ecogenicidad, textura, superficie y los signos de complicación de la placa ateromatosa a criterio del examinador.

GSM: Valor de la mediana de ecogenicidad de la placa de ateroma evaluado mediante la estandarización de la escala de grises de la imagen obtenida por ultrasonografía dúplex de las arterias carótidas.

3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el software Statistical Package for Social Science (SPSS Inc, versión 12.0 para Windows). Los valores de las variables cuantitativas se expresan como media (m) y desviación estándar (DE) si su distribución es normal y como mediana (M) y rango intercuartílico (RIC) si su distribución es no normal. Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas de χ^2 y test exacto de Fisher para variables cualitativas, t-Student y Mann-Witney para las cuantitativas continuas normales o no normales según corresponda y mediante curvas ROC.

Validación del GSM: el papel de la ecogenicidad mediante el GSM en la identificación de placas de ateroma carotídeas sintomáticas (Fase 1) fue analizado mediante comparaciones.

El papel de la ecogenicidad mediante el GSM en la identificación de placas de ateroma carotídeas inestables (Fase 2) se analizó en diferentes etapas. En la primera, se realizó el análisis de la curva ROC para determinar el valor predictivo del ABC así como el punto de corte que distinga mejor placas de ateroma carotídeas inestables de las estables de acuerdo con la combinación de la máxima sensibilidad y especificidad. En la segunda etapa, se realizó análisis tanto bivalente como multivalente mediante modelos de regresión logística, para ajustar los valores de GSM de las placas de ateroma carotídeas inestables sobre los factores que mostraron diferencias significativas en el análisis bivalente. La significación estadística fue valorada mediante la razón de probabilidades (Likelihood ratio). Variables con valor de $P \geq 0,2$ en el análisis bivalente fueron excluidas del multivalente. Se consideraron significativos los valores de P menores de 0,05. En

una tercera etapa se realizaron distintos modelos de curva ROC para establecer el poder discriminante del modelo en la identificación de placas de ateroma carotídeas inestables. Se aplicó la fórmula de probabilidad combinando los coeficientes de las variables que mostraron asociación de manera independiente en la clasificación de las placas de ateroma carotídeas inestables. Posteriormente, se realizó una validación interna siguiendo el método *Leave One Out Cross Validation* y se estableció el poder discriminante del modelo mediante una curva ROC.

Para el análisis de la influencia de los factores de riesgo y tratamientos sobre la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas, se realizaron análisis bivariantes y multivariantes para establecer los factores que se asociaron de manera independiente con la ecogenicidad de las placas ateromatosas carotídeas inestables.

Análisis de la variabilidad intra-observador: se realizó mediante la aplicación de los test de correlación Kappa y Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI). El primero se aplicó en el caso de comparaciones entre variables cualitativas, mientras que el segundo en el caso de las cuantitativas. La fuerza de concordancia se valoró siguiendo la siguiente escala: < 0,20: muy débil; 0,21-0,40: débil; 0,41-0,60: moderada; 0,61-0,80: buena; 0,81-1: muy buena.

3.5. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz con el código PI-694.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se ordenarán siguiendo los objetivos del estudio de forma separada. En el primer lugar, la validación del sistema GSM y luego el análisis de variabilidad intra-observador. A continuación, se mostrarán los resultados del modelo de predicción de placa de ateroma carotídea inestable. Finalmente, se presentarán los resultados sobre la influencia de los factores de riesgo y tratamientos previos sobre las placas de ateroma carotídeas inestables.

4.1. Validación del sistema estandarizado de la escala de grises como herramienta útil en la identificación de las placas de ateroma inestables en arterias carótidas sintomáticas de pacientes con ictus isquémico.

La validación del sistema GSM se ha estructurado en dos fases de estudio, por lo que al comienzo de cada una de éstas se expondrán las características de la muestra y luego el análisis de ecogenicidad de las placas de ateroma.

4.1.1. Fase 1: Utilidad del GSM en la identificación de placas de ateroma carotídeas sintomáticas

Características de la muestra

En la fase 1 se reclutaron 66 pacientes con IC. De éstos, 45 casos de IC de etiología aterotrombótica y 21 de IC lacunar, en los que se objetivaron placas ateromatosas en ambas ACI. De esta manera, se analizaron 132 placas ateromatosas, 66 consideradas sintomáticas y 66 asintomáticas.

Características demográficas y factores de riesgo vascular

La edad media fue de 70,4 años con predominio de varones (60%). La frecuencia de factores de riesgo vascular fue HTA en el 62%; hipercolesterolemia 38%; DM 35%; tabaquismo 33%; antecedentes de ictus previo 16%, y; CI en el 11% de los casos. Un elevado porcentaje de los pacientes con HTA (92%) recibían tratamiento con fármacos antihipertensivos; el 76% de los pacientes con hipercolesterolemia tomaban hipolipemiantes y el 30% realizaba tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Estas características, factores de riesgo vascular y tratamientos previos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Características basales, factores de riesgo vascular y tratamientos previos de los pacientes (n = 66)

<i>Factores de riesgo</i>	Total (n= 66)
Edad, m (DE)	70,42 (8,86)
Sexo Masculino, n (%)	40 (60,6)
IMC, m (DE)	28,36 (6,15)
Hipertensión arterial, n (%)	41 (62,1)
Diabetes mellitus, n (%)	23 (34,8)
Hipercolesterolemia, n (%)	25 (37,9)
LDL-colesterol >130 mg/dl, n (%)	18 (27,4)
Hipertrigliceridemia, n (%)	19 (28,8)
Tabaquismo, n (%)	22 (33,3)
Ictus previo, n (%)	11 (16,7)
Enfermedad coronaria, n (%)	7 (10,6)
Arteriopatía Periférica, n (%)	5 (7,6)
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	20 (30,3)
Antihipertensivos, n (%)	38 (57,6)
Hipolipemiantes, n (%)	19 (28,8)

m = media; DE = desviación estándar; IMC = Índice de masa corporal.

Caracterización ultrasonográfica de placas de ateroma carotídeas

Se realizó un análisis comparativo de las características de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas y asintomáticas. No se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de textura heterogénea o de superficie irregular entre ambos ejes carotídeos. La frecuencia de ulceración fue mayor entre las placas de ateroma carotídeas sintomáticas; sin embargo, esta característica no mostró asociación estadística. La frecuencia de trombosis fue significativamente mayor entre las placas de ateroma carotídeas sintomáticas, siendo la única complicación que se asoció a placas sintomáticas ($P = 0,033$).

El análisis subjetivo de ecogenicidad mostró frecuencias similares en cada tipo de placa de ateroma carotídea, tanto en las sintomáticas como en las asintomáticas ($P = 0,578$).

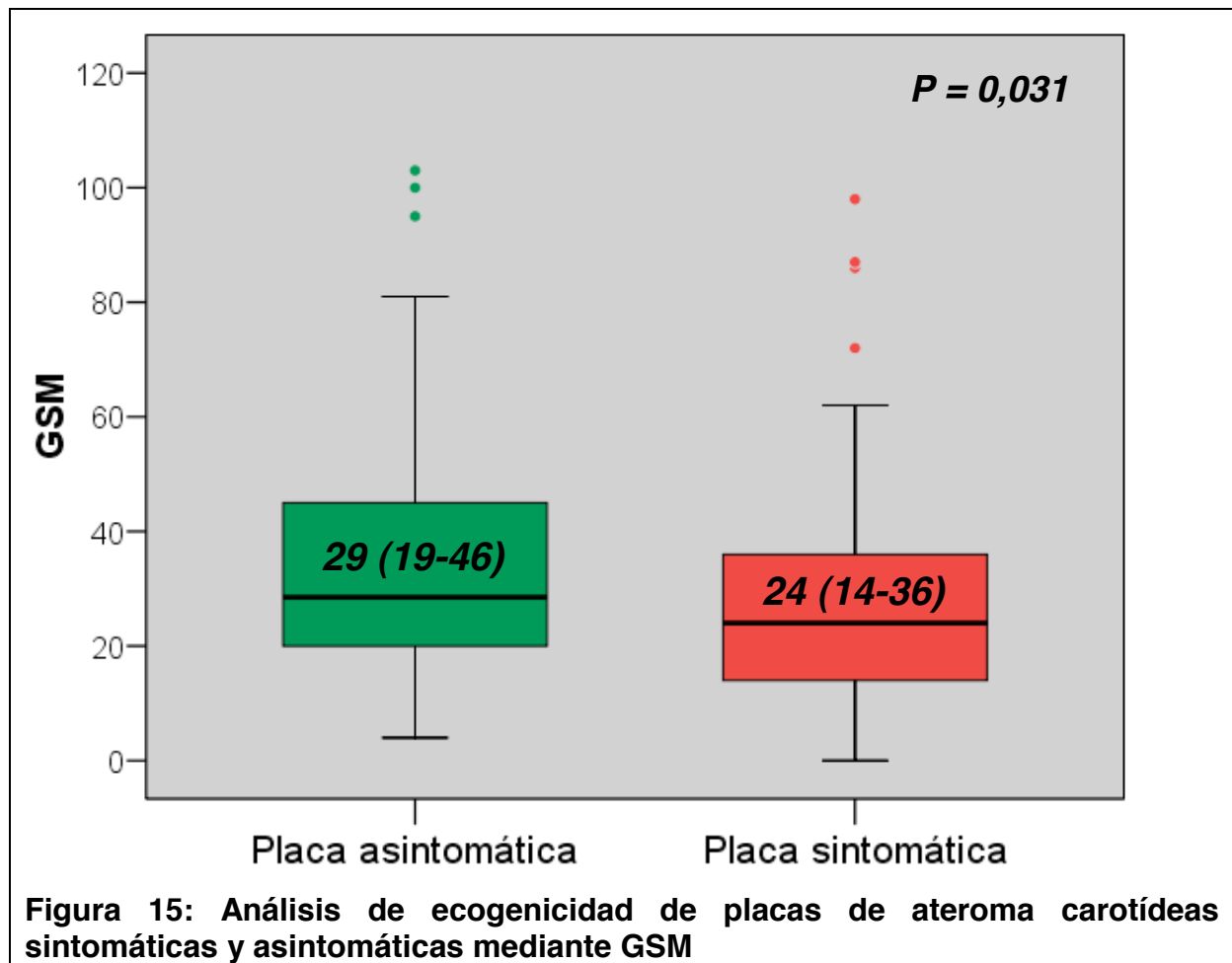
Se observó una tendencia a mayor grado de estenosis carotídea en el lado sintomático que no fue significativa ($P = 0,227$). Sin embargo, al considerar sólo los casos con estenosis carotídeas mayores del 70%, esta característica fue más frecuente en el lado sintomático, donde se objetivaron 12 (18,1%) placas de ateroma estenosantes, frente a 3 (4,5%) en el contralateral ($P = 0,014$).

La aplicación del método del GSM dio como resultado una menor puntuación para las placas sintomáticas (GSM = 24; RIC 14-36) frente a las asintomáticas (GSM = 29; RIC 19-46; $P = 0,031$). Todos estos datos se esquematizan en la Tabla 4 y en la Figura 15.

Tabla 4: Características ultrasonográficas de las placas de ateroma carotídeas.

Características de la placa de ateroma	Placa de ateroma carotídea sintomática (n=66)	Placa de ateroma carotídea asintomática (n=66)	P
Textura heterogénea, n (%)	33 (50,0)	34 (51,5)	0,862
Superficie irregular, n (%)	33 (50,0)	25 (37,9)	0,161
Ulceración, n (%)	6 (9,1)	1 (1,5)	0,115
Trombosis, n (%)	8 (12,1)	1 (1,5)	0,033
Hemorragia intraplaca, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Ecogenicidad			
Uniformemente ecolucente, n (%)	8 (12,1)	5 (7,6)	0,578
Predominantemente ecolucente, n (%)	21 (31,8)	22 (33,3)	
Predominantemente ecogénica, n (%)	28 (42,4)	25 (37,9)	
Uniformemente ecogénica, n (%)	9 (13,6)	14 (21,2)	
Grado de Estenosis carotídea			
< 50%, n (%)	50 (75,8)	59 (89,4)	0,227
50 - 69%, n (%)	4 (6,1)	4 (6,1)	
> 70% y menor que preoclusiva, n (%)	5 (7,6)	2 (3,0)	
Preoclusiva, n (%)	3 (4,5)	0 (0,0)	
Oclusión completa, n (%)	4 (6,0)	1 (1,5)	
Estenosis carotídea > 70%, n (%)	12 (18,1)	3 (4,5)	0,014
GSM, M (RIC)	24 (14-36)	29 (19-46)	0,031

M = mediana; RIC = rango intercuartílico.



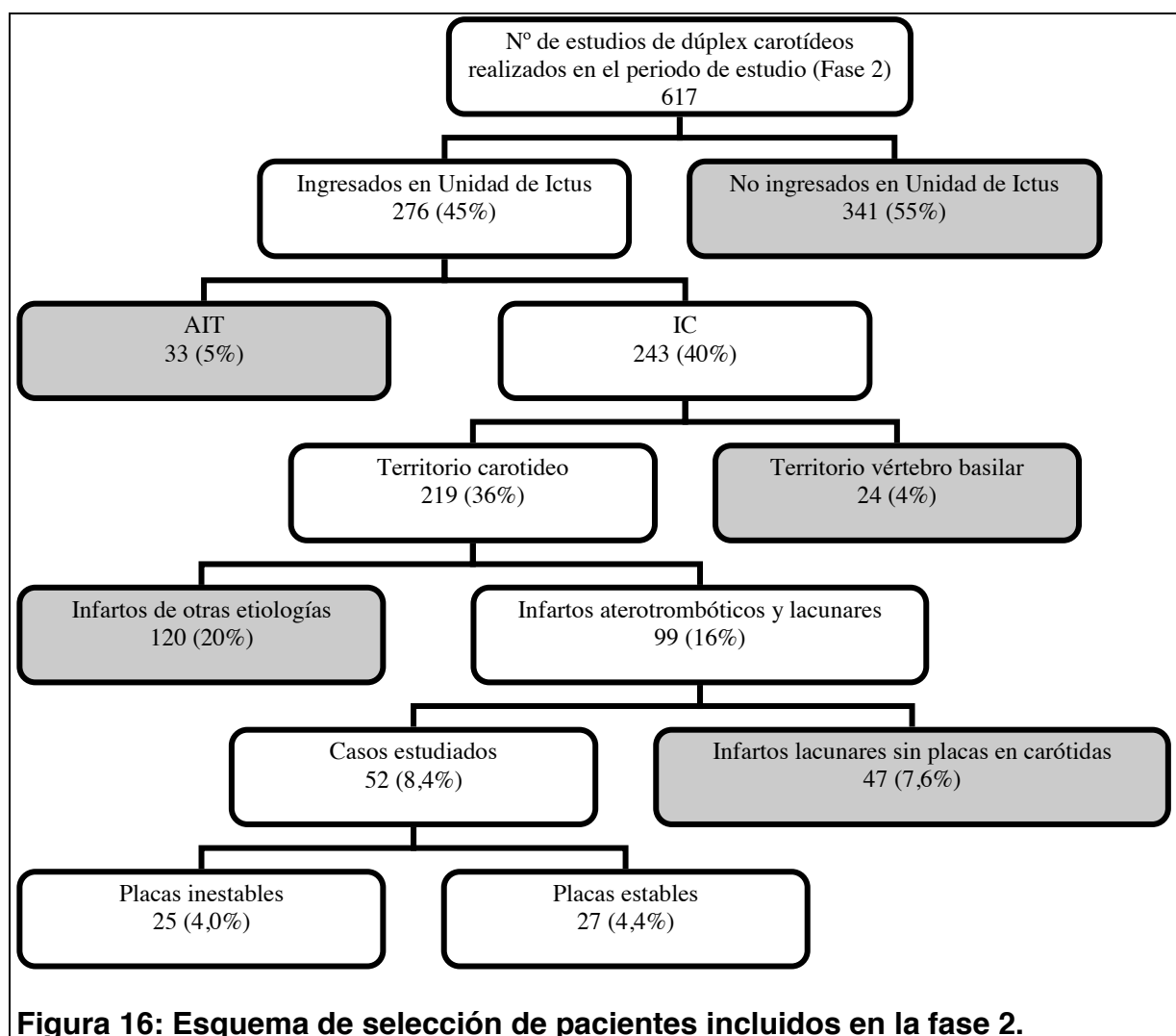
4.1.2. Fase 2: Utilidad del GSM en la identificación de placas de ateroma carotídeas inestables

Características de la muestra

Entre enero y noviembre de 2011 se realizaron 617 estudios dúplex de carótidas en el Laboratorio de Neurosonología del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz. Se excluyeron 341 que se realizaron a pacientes que no ingresaron en la Unidad de Ictus, 33 diagnosticados de AIT y 24 con IC localizados en el territorio vertebro-basilar. De los 219 restantes, se excluyeron 84 casos con IC cardioembólico, 24 de etiología indeterminada, 11 de etiología inhabitual y 47 IC lacunares sin placas de ateroma carotídeas.

Finalmente se reclutaron 52 pacientes con IC de etiología aterotrombótica o lacunar, a los que se les realizó dúplex de arterias carótidas en los primeros siete días del inicio de los síntomas y en los que se objetivó una placa ateromatosa en la ACI ipsilateral al IC (Figura 16). Por tanto, se examinaron 52 placas de ateroma carotídeas, de las cuales 25 fueron consideradas inestables y 27 estables. A su vez, 36 (69,2%) se relacionaron con IC aterotrombótico y 16 (30,8%) con IC lacunares.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la realización del estudio dúplex Carotídeo fue de 1,87 (DE 1,4) días, con un máximo de 6 días y un mínimo de 0 (pacientes evaluados en el momento del ingreso).



Características demográficas y factores de riesgo vascular

La edad media fue de 73 años con predominio de varones (75%). Destacó la alta frecuencia de factores de riesgo vascular como HTA en el 73%; hipercolesterolemia 59%; DM 36%; tabaquismo 25%; y antecedentes de ictus previo 38% o CI en el 25%.

Un 97% de los pacientes con HTA recibían tratamiento con fármacos antihipertensivos, a la vez que el 87% de los pacientes con hipercolesterolemia tomaban hipolipemiantes y el 46% se encontraba en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Estas características de los pacientes se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Características basales, factores de riesgo vascular y tratamientos previos de los pacientes incluidos en la fase 2 (n = 52)

<i>Factores de riesgo</i>	Total (n= 52)
Edad, m (DE)	73,58 (9,46)
Sexo Masculino, n (%)	39 (75,0)
IMC, m (DE)	26,58 (4,47)
Hipertensión arterial, n (%)	38 (73,1)
Diabetes mellitus, n (%)	19 (36,5)
Hipercolesterolemia, n (%)	31 (59,6)
LDL-colesterol >130 mg/dl, n (%)	12 (23,1)
Hipertrigliceridemia, n (%)	15 (28,8)
Tabaquismo, n (%)	13 (25,0)
Ictus previo, n (%)	20 (38,4)
Enfermedad coronaria, n (%)	13 (25,0)
Arteriopatía Periférica, n (%)	1 (1,9)
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	24 (46,2)
- Acido acetil salicílico, n (%)	19 (36,5)
- Clopidogrel, n (%)	6 (11,5)
Antihipertensivos, n (%)	37 (71,2)
- IECA, n (%)	13 (25,0)
- ARA-II, n (%)	12 (23,1)
- Betabloqueantes, n (%)	10 (19,2)
- Calcioantagonistas, n (%)	7 (13,5)
- Diuréticos, n (%)	13 (25,0)
- Otros, n (%)	7 (13,5)
Hipolipemiantes, n (%)	27 (51,9)
- Atorvastatina, n (%)	19 (36,5)
- Simvastatina, n (%)	4 (7,7)
- Pravastatina, n (%)	3 (5,8)
- Lovastatina, n (%)	1 (1,9)

m= media; DE= desviación estándar; IMC= Índice de masa corporal; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II= antagonistas de receptor de la angiotensina II.

Características ultrasonográficas de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas

El análisis de las características de las placas ateromatosas carotídeas se realizó siguiendo criterios clínicos y ultrasonográficos, y se las clasificó en inestables y estables. Se consideraron 25 placas de ateroma inestables y 27 estables. Se observó que la textura heterogénea estaba presente en el 73% de los casos. Sin embargo, esta característica no se asoció con placas de ateroma inestables. La superficie irregular se observó frecuentemente y complicaciones como ulceración o trombosis sólo estuvieron presentes en las placas ateromatosas consideradas inestables.

El análisis subjetivo de ecogenicidad mostró que ésta era menor ($P < 0,001$) en las inestables, que a su vez presentaron un mayor grado de estenosis carotídea ($P < 0,001$). Al dividir por grupos según grados de estenosis, la frecuencia de placas de ateroma inestables fue mayor tanto con estenosis mayores del 50% como mayores del 70% ($P < 0,001$ en ambos casos).

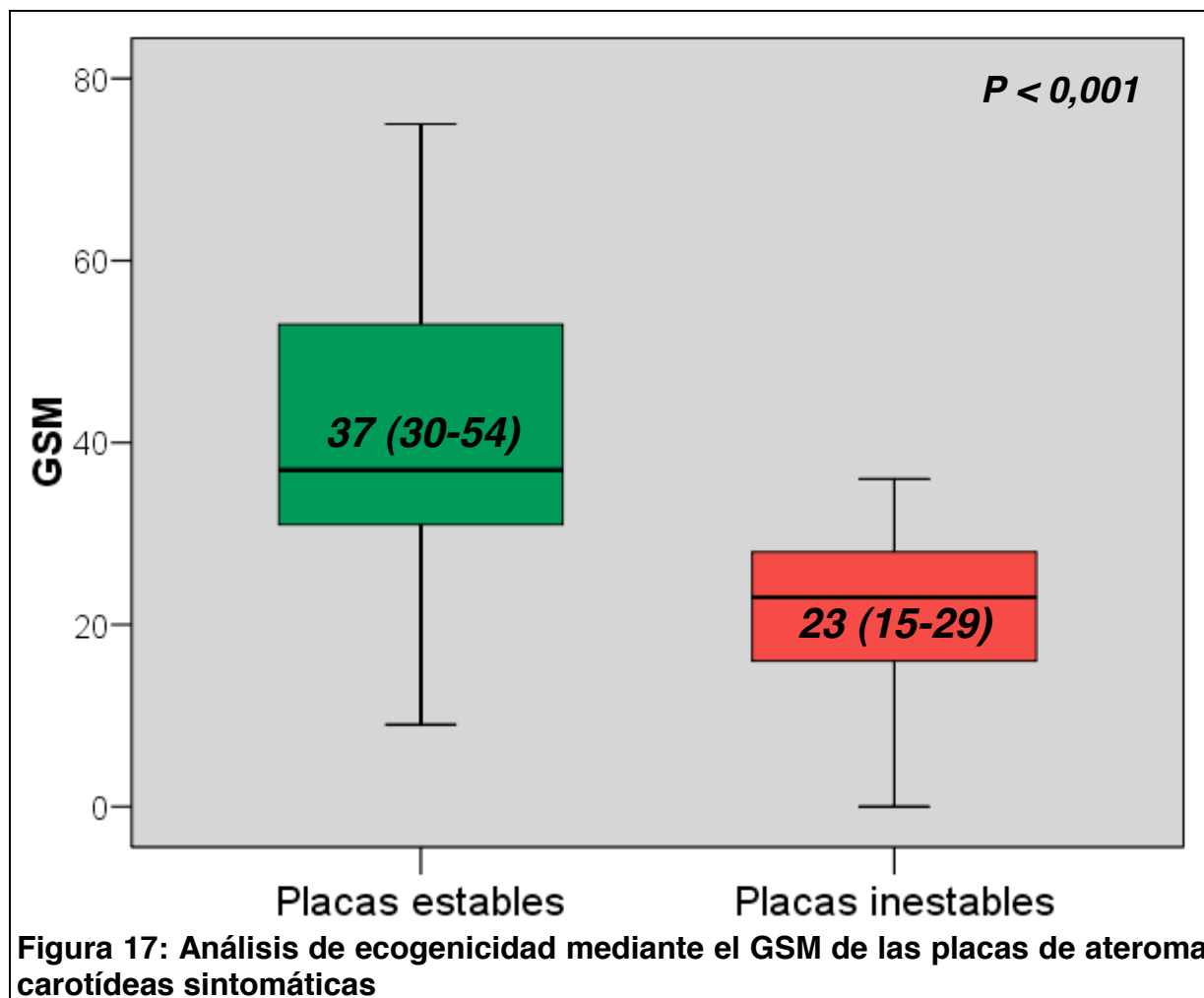
La aplicación del método del GSM dio como resultado una menor puntuación para las placas de ateroma inestables (GSM = 23,0; RIC 15,5-29,5) frente a las estables (GSM = 37,0; RIC 30,0-54,0; $P < 0,001$; Figura 17).

El análisis del GIM mostró mayores valores en los pacientes con placas de ateroma carotídeas inestables que en las consideradas estables (0,95 (DE 0,25) vs 0,84 (DE 0,17); $P = 0,084$). Los datos de éste apartado se esquematizan en la Tabla 6.

Tabla 6: Características ultrasonográficas de las placas de ateroma carotídeas según fueron clasificadas en inestables o estables.

Características de la placa de ateroma carotídea	Total Placas de ateroma carotídeas (n=52)	Placas de ateroma carotídeas inestables (n=25)	Placas de ateroma carotídeas estables (n=27)	P
GIM, m (DE)	0,89 (0,22)	0,95 (0,25)	0,84 (0,17)	0,084
Textura heterogénea, n (%)	38 (73,1)	18 (72,0)	20 (74,1)	0,866
Superficie irregular, n (%)	22 (42,3)	18 (72,0)	4 (14,8)	<0,001
Ulceración, n (%)	8 (15,4)	8 (32,0)	0 (0,0)	0,001
Trombosis, n (%)	5 (9,6)	5 (20,0)	0 (0,0)	0,020
Sangrado intraplaca, n (%)	1 (1,9)	1 (4,0)	0 (0,0)	1,0
Ecogenicidad				
Uniformemente ecolucente, n (%)	7 (13,5)	7 (28,0)	0 (0,0)	<0,001
Predominantemente ecolucente, n (%)	20 (38,5)	14 (56,0)	6 (22,2)	
Predominantemente ecogénica, n (%)	24 (46,1)	4 (16,0)	20 (74,1)	
Uniformemente ecogénica, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Grado de Estenosis carotídea				
< 50%, n (%)	27 (51,9)	4 (16,0)	23 (85,2)	<0,001
50 - 69%, n (%)	10 (19,2)	8 (32,0)	2 (7,4)	
> 70% y menor que preoclusiva, n (%)	6 (11,5)	4 (16,0)	2 (7,4)	
Preoclusiva, n (%)	2 (3,8)	2 (8,0)	0 (0,0)	
Oclusión completa, n (%)	7 (13,5)	7 (28,0)	0 (0,0)	
GSM, M (RIC)	30,5 (21,25-37,75)	23,0 (15,5-29,5)	37,0 (30,0-54,0)	<0,001

m = media; DE = desviación estándar; M = mediana; RIC = rango intercuartílico.



Características basales y factores de riesgo en placas de ateroma carotídeas sintomáticas

Las placas inestables fueron más frecuentes en varones ($p = 0,006$). Teniendo en cuenta los tratamientos a los que estaban sometidos los pacientes del grupo con placas de ateroma carotídeas estables, destaca una tendencia a mayor frecuencia de tratamiento previo con fármacos antihipertensivos, siendo esta asociación significativa al considerar el tratamiento con IECA ($P = 0,037$). Estos resultados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Características basales, factores de riesgo y tratamiento previos según la clasificación de las placas de ateroma carotídeas en inestables o estables (n=52)

<i>Factores de riesgo</i>	Total (n= 52)	Placas de ateroma carotídeas inestables (n=25)	Placas de ateroma carotídeas estables (n=27)	P
Edad, m (DE)	73,6 (9,5)	74,9 (8,5)	72,3 (10,2)	0,329
Sexo masculino, n (%)	39 (75,0)	23 (92,0)	16 (59,3)	0,006
IMC, m (DE)	26,6 (4,5)	27,2 (4,9)	26,0 (4,0)	0,368
Hipertensión arterial, n (%)	38 (73,1)	16 (64,0)	22 (81,5)	0,156
HTA mal controlada, n (%)	7 (13,5)	2 (8,0)	5 (18,5)	0,422
Diabetes mellitus, n (%)	19 (36,5)	8 (32,0)	11 (40,7)	0,513
DM mal controlada, n (%)	10 (19,2)	3 (12,0)	5 (25,9)	0,203
Hipercolesterolemia, n (%)	31 (59,6)	12 (48,0)	19 (70,4)	0,100
LDL-colesterol >130 mg/dl, n (%)	12 (23,1)	7 (28,0)	5 (18,5)	0,417
Hipertrigliceridemia, n (%)	15 (28,8)	7 (28,0)	8 (29,6)	0,897
Tabaquismo, n (%)	13 (25,0)	4 (16,0)	9 (33,3)	0,149
Ictus previo, n (%)	20 (38,5)	12 (48,0)	8 (29,6)	0,174
Enfermedad coronaria, n (%)	13 (25,0)	6 (24,0)	7 (25,9)	0,873
Arteriopatía Periférica, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (3,7)	1,000
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	24 (46,2)	13 (52,0)	11 (40,7)	0,416
- Acido acetil salicílico, n (%)	19 (36,5)	9 (36,0)	10 (37,0)	0,938
- Clopidogrel, n (%)	6 (11,5)	4 (16,0)	2 (7,4)	0,411
Antihipertensivos, n (%)	37 (71,2)	15 (60,0)	22 (81,5)	0,088
- IECA, n (%)	13 (25,0)	3 (12,0)	10 (37,0)	0,037
- ARA-II, n (%)	12 (23,1)	5 (20,0)	7 (25,9)	0,612
- Betabloqueantes, n (%)	10 (19,2)	4 (16,0)	6 (22,2)	0,729
- Antagonistas del Ca ⁺⁺ , n (%)	7 (13,5)	1 (4,0)	6 (22,2)	0,101
- Diuréticos, n (%)	13 (25,0)	5 (20,0)	8 (29,6)	0,423
- Otros, n (%)	7 (13,5)	4 (16,0)	3 (11,1)	0,698
Hipolipemiantes, n (%)	27 (51,9)	11 (44,0)	16 (59,3)	0,271
- Atorvastatina, n (%)	19 (36,5)	8 (32,0)	11 (40,7)	0,513
- Simvastatina, n (%)	4 (7,7)	1 (4,0)	3 (11,1)	0,611
- Pravastatina, n (%)	3 (5,8)	2 (8,0)	1 (3,7)	0,603
- Lovastatina, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (3,7)	1,0

M= media; DE= desviación estándar; IMC= índice de masa corporal; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II= antagonistas de receptor de la angiotensina II.

Clasificación de placas de ateroma carotídeas inestables mediante el GSM

El análisis de la curva ROC mostró un ABC = 0,874 (CI 0,779-0,969); $P < 0,001$, permitiendo identificar el punto de corte de GSM de 29 para definir una placa como inestable con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 82% (Figura 18).

El análisis de regresión logística mostró que el valor de GSM 29 se asoció con un incremento de probabilidades de 13,93 veces (IC 3,66-53,01; $P < 0,001$) de que una placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable. También se determinó que por cada punto que disminuye el GSM esta probabilidad se incrementa 1,16 veces (IC 1,06-1,27; $P = 0,001$) y, si agrupamos los valores en grupos de 5 puntos, lo hace 2,09 (IC 1,34-3,26; $P = 0,001$) entre cada grupo.

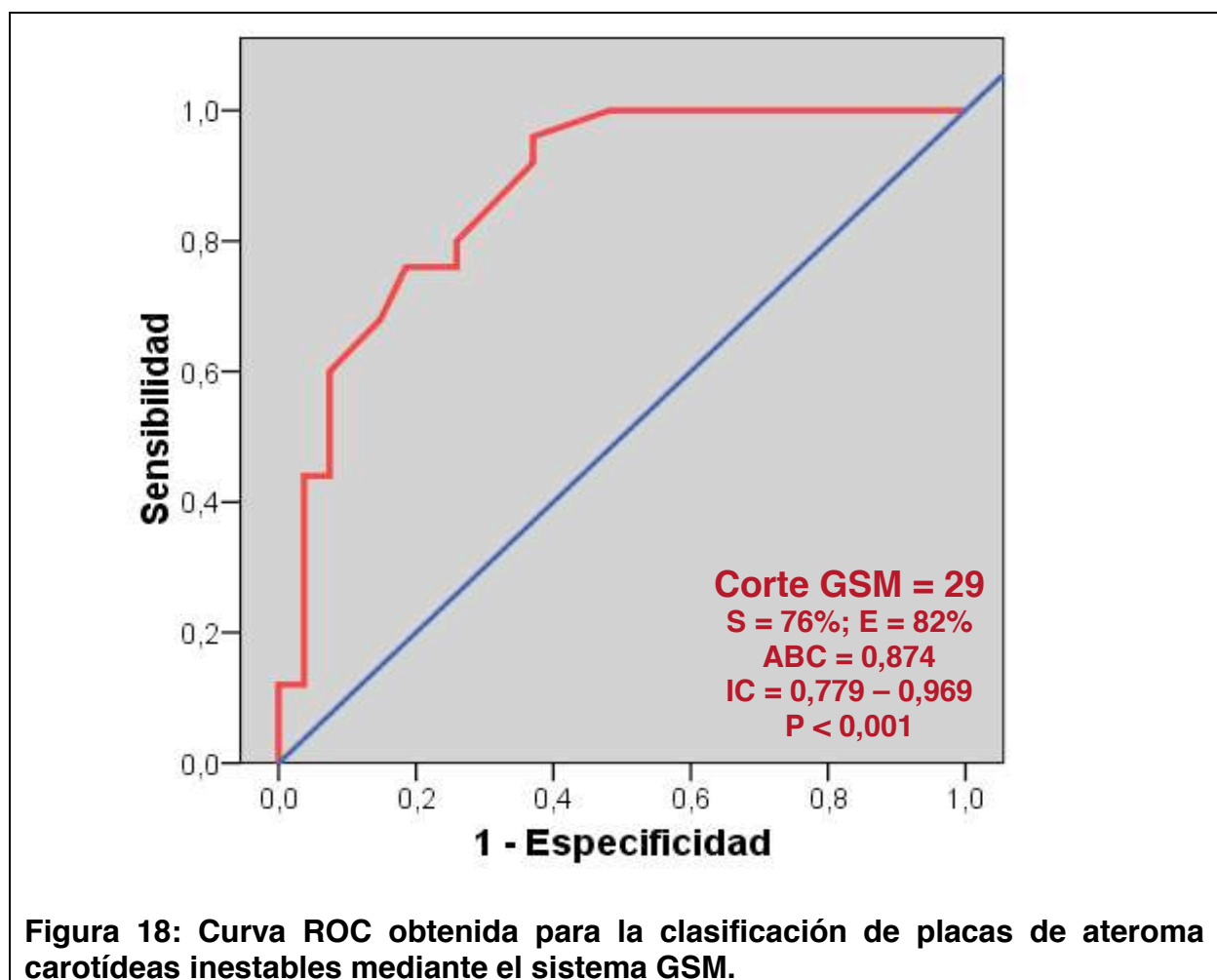


Figura 18: Curva ROC obtenida para la clasificación de placas de ateroma carotídeas inestables mediante el sistema GSM.

Análisis combinado de GSM y factores de riesgo vascular para clasificar las placas de ateroma carotídeas inestables

Se aplicaron diferentes modelos de análisis multivariante. El Modelo 1 (GSM), incluyó el GSM como variable continua y se observó que el sexo masculino y el menor valor de GSM se asociaron de manera independiente con aumento de la probabilidad de clasificación de una placa de ateroma carotídea como inestable, mientras que el tratamiento con IECA se asoció con disminución de dicha probabilidad. En el Modelo 2 ($\text{GSM} < 29$) se incluyó el punto de corte de $\text{GSM} < 29$, mostrando que el sexo masculino y el $\text{GSM} < 29$ se asociaron de forma independiente con la probabilidad de clasificación de placa de ateroma carotídea inestable, mientras que el tratamiento con IECA disminuía dicha probabilidad (Tabla 8).

En tratamiento con IECA se comportó como un factor protector por lo que se ajustaron los cálculos a la inversa y, en adelante, nos referiremos a “no” ser tratado con IECA como factor de riesgo. En la Figura 19 se ilustra el riesgo que representan el sexo masculino, el no ser tratado con IECA y tener un $\text{GSM} < 29$ por separado.

Se construyeron nuevos modelos de regresión logística en los que se añadió al análisis el grado de estenosis carotídea. Se consideraron tanto las estenosis carotídeas mayores del 50% (OR cruda = 30,19; IC 6,69-136,22; $P < 0,001$) como las mayores del 70% (OR cruda = 13,54; IC 2,62-69,81; $P = 0,002$) pero no se obtuvo asociación independiente entre ninguno de los factores de riesgo y la probabilidad de que una placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable ($P = 0,863$ y $P = 0,867$ respectivamente).

Tabla 8: Análisis de regresión logística. Factores asociados con la clasificación de las placas de ateroma carotídeas como inestables.

Factores de riesgo vascular	OR Cruda			Modelo 1 (GSM)			Modelo 2 (GSM<29)		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Edad	1,031	0,97-1,09	0,324	-	-	-	-	-	-
Sexo masculino	7,906	1,54-4,60	0,013	12,115	1,01-144,61	0,049	9,075	1,12-73,19	0,038
IMC	1,060	0,93-1,20	0,363	-	-	-	-	-	-
Hipertensión arterial	0,404	0,11-1,44	0,162	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	0,684	0,22-2,14	0,514	-	-	-	-	-	-
Hipercolesterolemia	0,389	0,12-1,21	0,104	-	-	-	-	-	-
LDL > 130 mg/dl	1,711	0,46-6,31	0,420	-	-	-	-	-	-
Hipertrigliceridemia	0,924	0,28-3,07	0,897	-	-	-	-	-	-
Tabaquismo	0,381	0,10-1,45	0,157	-	-	-	-	-	-
Ictus previo	2,192	0,70-6,85	0,177	-	-	-	-	-	-
Cardiopatía isquémica	0,902	0,26-3,17	0,873	-	-	-	-	-	-
Enf. arterial periférica	0,0	0,00-	1,0	-	-	-	-	-	-
Antiagregantes	1,576	0,53-4,72	0,417	-	-	-	-	-	-
Aspirina	0,956	0,31-2,96	0,938	-	-	-	-	-	-
Clopidogrel	2,381	0,40-14,31	0,343	-	-	-	-	-	-
Antihipertensivos	0,341	0,10-1,20	0,094	-	-	-	-	-	-
IECAs	0,232	0,05-0,98	0,046	0,112	0,01-0,91	0,040	0,098	0,01-0,78	0,029
ARA-II	0,714	0,19-2,63	0,613	-	-	-	-	-	-
Diuréticos	0,594	0,16-2,14	0,425	-	-	-	-	-	-
Betabloqueantes	0,667	0,16-2,71	0,571	-	-	-	-	-	-
Antagonistas del Calcio	0,146	0,02-1,31	0,086	-	-	-	-	-	-
Otros antihipertensivos	1,524	0,30-7,60	0,608	-	-	-	-	-	-
Estatinas	0,540	0,18-1,62	0,273	-	-	-	-	-	-
Atorvastatina	0,684	0,22-2,14	0,514	-	-	-	-	-	-
Simvastatina	0,333	0,03-3,44	0,356	-	-	-	-	-	-
Pravastatina	2,261	0,19-26,60	0,517	-	-	-	-	-	-
Lovastatina	0,0	0,00-	1,0	-	-	-	-	-	-
GIM	10,987	0,66-183,19	0,095	-	-	-	-	-	-
GSM	1,159	1,06-1,27	0,001	1,209	1,07-1,37	0,003	-	-	-
GSM < 29	13,933	3,66-53,01	<0,001	-	-	-	25,712	4,15-159,44	0,001

IMC= índice de masa corporal; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II= antagonistas de receptor de la angiotensina II. Modelo 1: ajustado por hipertensión arterial, hipercolesterolemia, ictus previo, antihipertensivos, antagonistas del calcio y GIM. Modelo 2: ajustado por hipertensión arterial, hipercolesterolemia, ictus previo, antihipertensivos, antagonistas del calcio y GIM.

Análisis de variabilidad intra-observador

Se realizó mediante la obtención de dos imágenes separadas en el tiempo a las que se aplicaron las clasificaciones subjetivas de características y ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas, así como la determinación del GSM. Esto se pudo realizar en 19 casos en los que la estabilidad clínica del paciente y la no interferencia con otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos lo permitieron. En la Tabla 9 se resumen los valores de los coeficientes de correlación obtenidos, donde se puede apreciar la disparidad de criterio que tiene el mismo observador a la hora de clasificar las características de las placas. En la clasificación de placas de ateroma carotídeas inestables y el grado de estenosis carotídea se obtuvo una correlación muy buena, aunque la mejor fue obtenida por el sistema de la escala de grises.

Tabla 9: Análisis de variabilidad intra-observador de las características ultrasonográficas de las placas de ateroma carotídeas.

Características de la placa de ateroma carotídeas	Coefficiente de concordancia	<i>P</i>
Textura heterogénea, <i>k</i>	0,406 (0,0-0,821)	0,028
Superficie irregular, <i>k</i>	0,671 (0,332-1,0)	0,003
Ulceración, <i>k</i>	1,0 (1,0-1,0)	<0,001
Trombosis, <i>k</i>	0,771 (0,346-1,0)	0,001
Hemorragia intraplaca, <i>k</i>	ND	
Ecogenicidad, <i>k</i>	0,645 (0,350-0,940)	<0,001
Grado de Estenosis carotídea, <i>k</i>	0,925 (0,780-1,0)	<0,001
Inestables, <i>k</i>	0,890 (0,683-1,0)	<0,001
GSM, CCI	0,968 IC (0,919-0,987)	<0,001

k = Coeficiente Kappa; CCI = Coeficiente de Correlación intraclass

4.2. Diseño de un modelo de predicción para el reconocimiento de placas de ateroma inestables en arterias carótidas.

Empleando las variables que mostraron, en el análisis multivariante, asociación independiente con la probabilidad de clasificación de placa de ateroma carotídea como inestable, se construyó un nomograma que combina el peso relativo de cada factor. Se obtuvo una puntuación para cada uno y se construyó una escala de probabilidad según el total de puntos acumulados para cada caso (Tabla 10).

Tabla 10: Referencia de puntos y nomograma que representan la probabilidad de placa sintomática

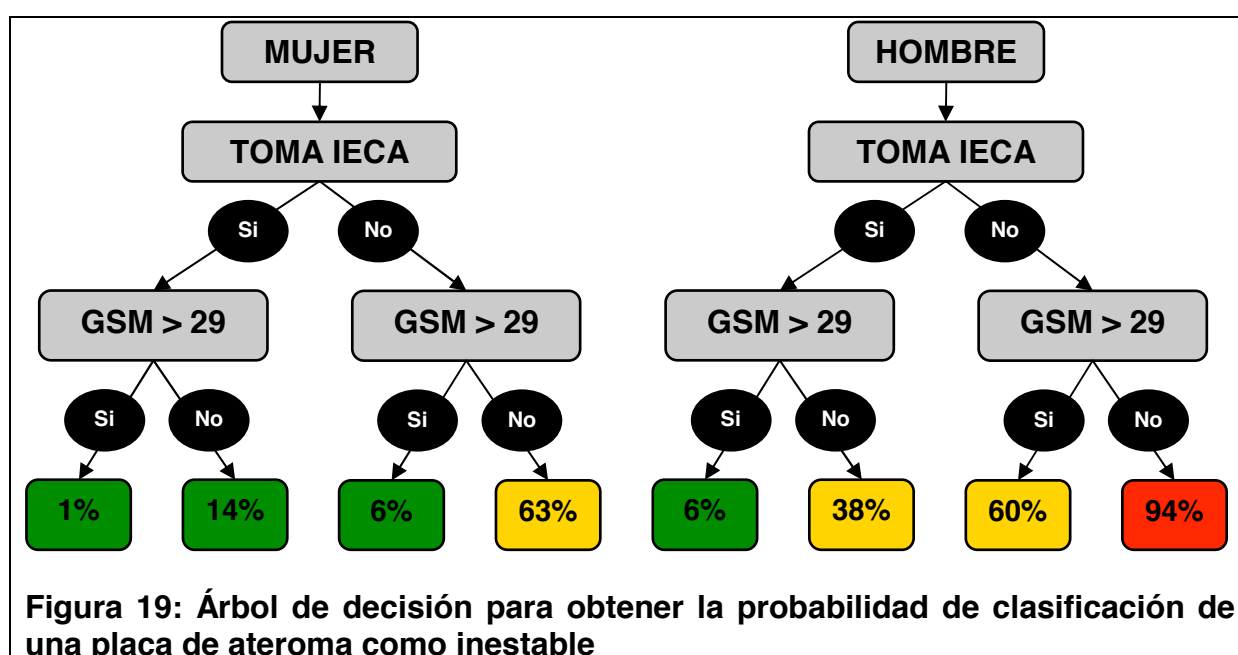
	Puntos	Probabilidad
	87	10 %
Sexo: Masculino = 68; Femenino = 0.	112	20 %
	129	30 %
Tratamiento con IECA: No = 71; Si = 0.	142	40 %
	155	50 %
GSM: <29 = 100; >29 = 0.	167	60 %
	181	70 %
	198	80 %
	123	90 %

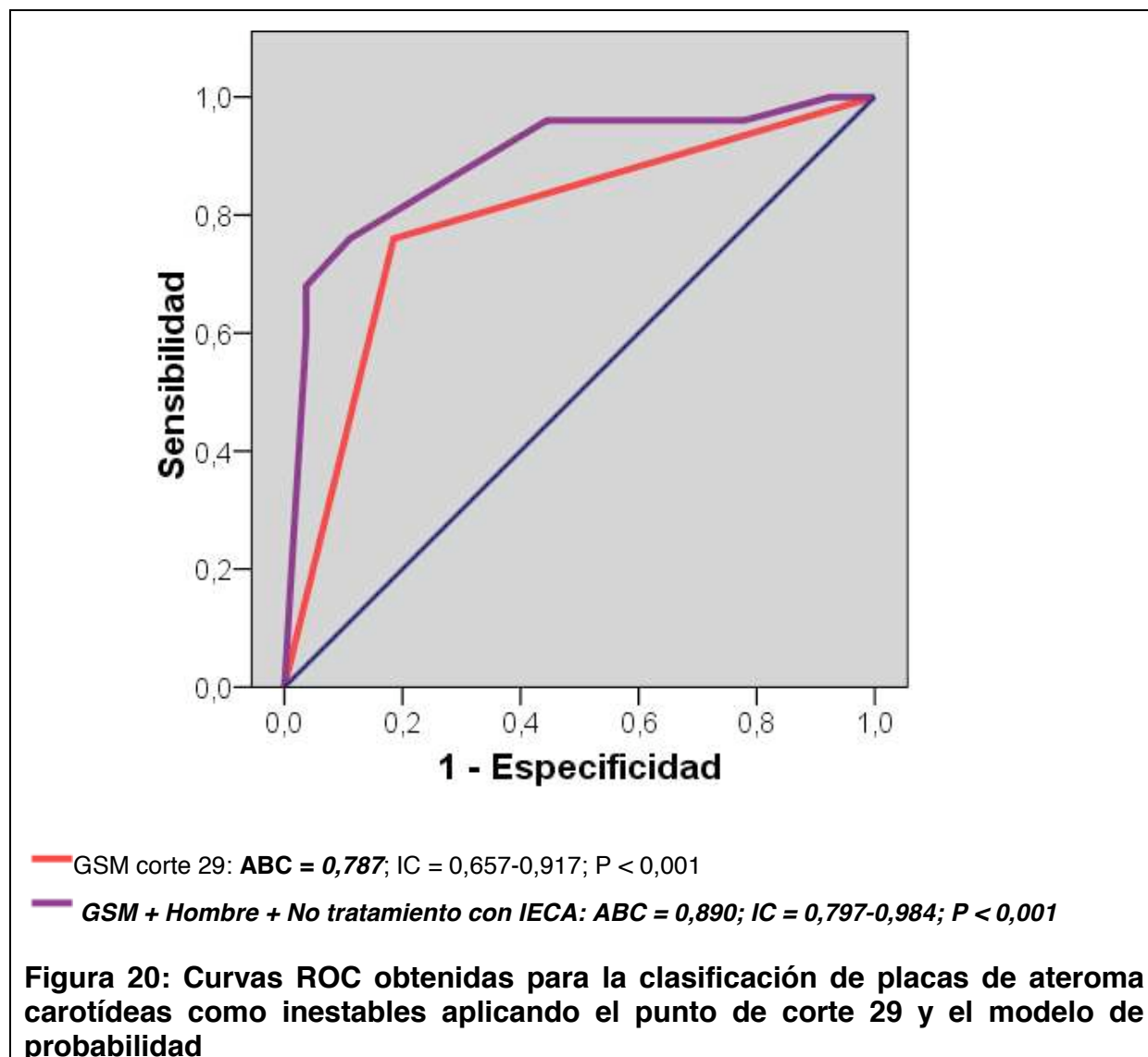
De esta manera, se obtuvieron 8 resultados posibles, cada uno con un porcentaje, que equivale a la probabilidad de que la placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable. En la Tabla 11 se esquematiza cómo cambia la probabilidad de que una placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable según los valores de GSM, sexo y tratamiento con IECA.

Tabla 11: Nomograma para definir placas de ateroma carotídea como inestables.

Paciente	Puntos	Probabilidad
Mujer, tratamiento IECAs, GSM>29	0	1 %
Hombre, tratamiento IECAs, GSM>29	68	5,6 %
Mujer, no tratamiento IECAs, GSM>29	71	6,2 %
Mujer, tratamiento IECAs, GSM<29	100	14,4 %
Hombre, no tratamiento IECAs, GSM>29	139	37,6 %
Hombre, tratamiento IECAs, GSM<29	168	60,5 %
Mujer, no tratamiento IECAs, GSM<29	171	63,1 %
Hombre, no tratamiento IECAs, GSM<29	239	93,9 %

Para una mejor aplicación práctica, se realizó un árbol de decisión que se muestra en la Figura 19, donde se esquematizan las probabilidades de que una placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable según las características de cada paciente. El ABC obtenida de la curva ROC mediante la aplicación del punto de corte de GSM < 29 para la clasificación de una placa de ateroma carotídea como inestable se mejora mediante la combinación de los tres factores que demostraron asociación independiente (Figura 20).

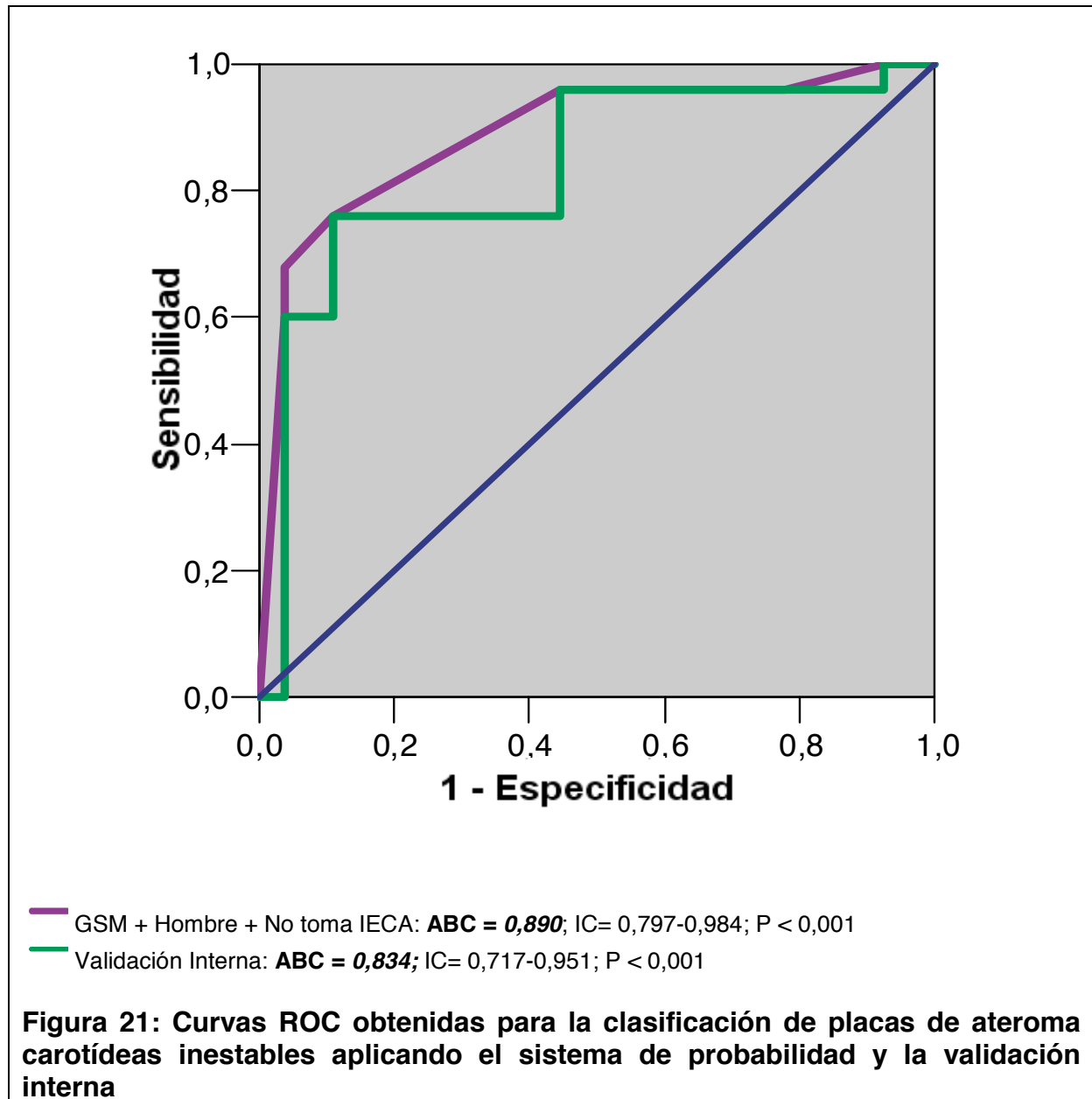




Validación del sistema de probabilidad de clasificación de las placas de ateroma carotídeas como inestables

Se realizó una validación interna a través del método *Leave one out cross validation* mediante el cual se extrae cada caso y se le aplica el modelo de probabilidad. Así se obtuvo una nueva probabilidad de placa de ateroma

carotídea inestable. El poder discriminante del modelo se valoró mediante una curva ROC que se muestra en la Figura 21.



4.3. Valoración de la influencia de los diferentes factores de riesgo vascular y de los tratamientos previos, de manera individual o combinada, sobre la ecogenicidad de las placas ateromatosas carotídeas sintomáticas.

Se intentó correlacionar las características basales y los factores de riesgo vascular con los valores de ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas.

En primer lugar, se analizó la relación de las diferentes variables, de manera individualizada, sobre la ecogenicidad de los ateromas. Se observó que la hipercolesterolemia se asoció con mayor ecogenicidad y el ictus previo con menor. El sexo masculino mostró una tendencia a que las placas de ateroma carotídeas sean más ecolucentes, mientras que el tratamiento con fármacos antihipertensivos y con diuréticos a que éstas sean más ecogénicas. No se encontró asociación estadística con el resto de variables analizadas. Estos resultados se resumen en la Tabla 12.

En las variables continuas se analizó su relación con la ecogenicidad de las placas de ateroma mediante la correlación de Pearson, siendo de 0,054 ($P = 0,704$) para la edad, 0,044 ($P = 0,755$) para el IMC y -0,154 ($P = 0,276$) para el GIM.

Tabla 12: Influencia de los factores de riesgo vascular en la ecogenicidad de las placas de ateroma carótideas sintomáticas.

<i>Factores de riesgo</i>	GSM, M (RIC)		P
	Factor de riesgo presente	Factor de riesgo ausente	
Sexo masculino	28 (19-36)	37 (25,5-59)	0,056
Hipertensión arterial	32,5 (23,5-45,5)	27 (17,25-33)	0,148
HTA mal controlada	33 (30-27)	28 (19-41,5)	0,223
Diabetes mellitus	31 (24-51)	28 (18,5-36,5)	0,291
HbA1c >7%	40,5 (23,25-55,25)	30,5 (19-36)	0,218
Hipercolesterolemia	35 (27-50)	25 (15,5-33)	0,009
LDL-colesterol >130 mg/dl	31,5 (24,25-54,75)	30,5 (19,5-36)	0,307
Hipertrigliceridemia	30 (25-36)	31 (18,5-41,5)	0,708
Tabaquismo	30 (24-41)	31 (19-38)	0,719
Ictus previo	25 (16,75-34,5)	33 (26,25-50,75)	0,018
Enfermedad coronaria	33 (19-40,5)	30 (23-38)	0,775
Arteriopatía Periférica	-	30 (21-37)	0,462
Antiagregantes plaquetarios	32 (19-37,5)	30 (23,5-43)	0,883
Acido acetil salicílico	33 (19-51)	30 (22-36,5)	0,628
Clopidogrel	30 (18,25-37,75)	30,5 (21,75-39,75)	0,748
Antihipertensivos	33 (24,5-46)	26 (15-33)	0,059
IECA	32 (21,5-54)	30 (19-36)	0,404
ARA-II	35,5 (26,25-51,5)	30 (19-36,75)	0,171
Betabloqueantes	35,5 (20,5-40,75)	29 (21,25-39,75)	0,457
Antagonistas del Ca ⁺⁺	33 (19-47)	30 (21,5-36,5)	0,655
Diuréticos	36 (29-51)	28 (19-36)	0,074
Otros antihipertensivos	26 (12-33)	31 (21,5-42,5)	0,255
Hipolipemiantes	33 (21-47)	27 (20-34,5)	0,150
Atorvastatina	35 (19-45)	30 (23,5-36,5)	0,718
Simvastatina	31,5 (30,25-49,25)	29 (19,5-37,75)	0,475
Pravastatina	33 (28-50)	30 (20-37,5)	0,500
Lovastatina	-	30 (21-37)	0,269

M= mediana; RIC= rango intercuartílico.

Posteriormente, se analizaron las diferentes combinaciones entre características basales y factores de riesgo. Se observó que la edad mayor de 75 años combinada

con HTA y con hipercolesterolemia así como la HTA asociada con hipercolesterolemia se asociaron a mayor ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas (Tabla 13).

Tabla 13: Influencia de la combinación de factores de riesgo vascular en la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas.

<i>Factores de riesgo</i>	GSM, M (RIC)		<i>P</i>
	Factor de riesgo presente	Factor de riesgo ausente	
> 75 años + sexo masculino	28 (19-36)	33 (23-48,5)	0,274
> 75 años + IMC > 30	55,5 (16,25-72,25)	30(21,25-36)	0,182
> 75 años + HTA	36 (27-51)	27 (19-33)	0,016
> 75 años + DM	33,5 (20,25-51,5)	30 (21,25-36,75)	0,415
> 75 años + Hipercolesterolemia	36 (28,75-53)	26,5 (18,25-33)	0,007
> 75 años + Tabaquismo	41 (28,75-53,25)	30(19,5-36)	0,171
Sexo masculino + IMC >30	25,5 (19,75-29,25)	32,5 (21,5-46,5)	0,097
Sexo masculino + HTA	29,5 (20,5-36)	31,5 (22-50,25)	0,453
Sexo masculino + DM	30 (21-51)	32 (20,5-37,5)	0,769
Sexo masculino + Hipercolesterolemia	32 (24,75-36,5)	27,5 (17,5-47,75)	0,517
Sexo masculino + Tabaquismo	29 (23-42,75)	31,5 (19-37,75)	0,922
IMC > 30 + HTA	27 (20,5-55,5)	31 (21-37)	0,887
IMC > 30 + DM	30 (25-75)	31 (20-37,5)	0,602
IMC > 30 + Hipercolesterolemia	33 (20,75-59,75)	30,5 (21,25-36,75)	0,541
IMC > 30 + Tabaquismo	26 (22-36)	31 (20-41,5)	0,711
HTA + DM	36 (24,25-54,25)	29 (19-36)	0,110
HTA + Hipercolesterolemia	36 (27,75-51)	26 (17,5-33)	0,006
HTA + Tabaquismo	32 (23-43)	30,5 (19-27,5)	0,610
DM + Hipercolesterolemia	36 (24,5-53)	28 (19-36)	0,125
DM + Tabaquismo	33 (25,5-53,5)	30 (19-37)	0,379
Hipercolesterolemia + Tabaquismo	40,5 (24,75-52,25)	30 (19-36,25)	0,241
HTA + DM + Hipercolesterolemia	36 (24,25-54,25)	29 (19-36)	0,110
HTA + DM + Hipercolesterolemia + Tabaquismo	38,5 (15,75-43,5)	30,5 (21,25-37,25)	0,730
> 75 años + HTA + Hipercolesterolemia	37 (32-54)	26 (18,5-33)	0,001

M= mediana; RIC= rango intercuartílico; IMC= Índice de masa corporal; HTA= Hipertensión arterial; DM= Diabetes mellitus.

Por último, se analizó la relación de los factores de riesgo mal controlados con la ecogenicidad de las placas ateromatosas carotídeas sintomáticas, sin conseguir demostrar asociación estadísticamente significativa. Estos resultados se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14: Influencia de la combinación de factores de riesgo vascular mal controlados en la ecogenicidad de las placas de ateroma sintomáticas.

Factores de riesgo mal controlados	GSM		P
	Factor de riesgo presente (n)	Factor de riesgo ausente	
HTA MAL	33 (30-37)	28 (19-41,5)	0,223
DM MAL	40,5 (23,25-55,25)	30,5 (19-36)	0,218
Hipercolesterolemia MAL	31,5 (24,25-54,75)	30,5 (19,5-36)	0,307
HTA MAL + DM MAL	41 (22,5-40,25) (2)	30,5 (20,5-37,25)	0,436
HTA MAL + Hipercolesterolemia MAL	- (0)	30,5 (21,25-37,75)	-
HTA MAL + Tabaquismo	36,5 (27-29) (2)	30 (20,5-39,75)	0,317
DM MAL + Hipercolesterolemia MAL	25 (24-55) (3)	31 (20-37,5)	1
DM MAL + Tabaquismo	51 (21-56) (3)	30 (20,5-36,5)	0,343
Hipercolesterolemia MAL + Tabaquismo	22 (13,5-20,75) (2)	31 (21,75-39,75)	0,255
HTA/DM/Hipercolesterolemia MAL 2/3	30 (24,5-53,5) (5)	31 (19-37)	0,587
HTA/DM/Hipercolesterolemia MAL 2/3 + Tabaquismo	- (0)	30,5 (21,25-37,75)	-

⁽ⁿ⁾ = número de pacientes considerados para el cálculo; M = mediana; RIC = rango intercuartílico; IMC = Índice de masa corporal; HTA = hipertensión arterial; DM = Diabetes mellitus; 2/3 = tener al menos dos factores de riesgo mal controlados.

La hipercolesterolemia aislada y en combinación con edad mayor de 75 años y con HTA, al igual que edad mayor de 75 años combinada con HTA, se asociaron con

RESULTADOS

mayor ecogenicidad en las placas de ateroma carotídeas sintomáticas, mientras que el ictus previo se asoció a menor ecogenicidad.

5. Discusión

DISCUSIÓN

Este estudio ha validado el uso del sistema estandarizado de la escala de grises en la identificación de placas de ateroma carotídeas sintomáticas y, dentro de éstas, de placas inestables en pacientes con IC dentro de la primera semana del inicio de los síntomas, proponiendo dos métodos para ello. El primero se refiere a la aplicación de un punto de corte de ecogenicidad situado en el valor 29 de GSM, que se ha elegido en base a la suma de sensibilidad y especificidad máximas, de tal forma que se da el mismo peso a los falsos positivos y falsos negativos. El segundo está constituido por una escala de probabilidad de que una placa de ateroma carotídea sea clasificada como inestable, obtenida en base a los factores de riesgo que se asociaron de manera independiente con esta situación. De esta manera, en un determinado paciente con un IC y con una placa de ateroma en la arteria carótida interna ipsilateral, a medida que se suman características como ser hombre, no ser tratado con IECA o que el GSM sea menor de 29, aumenta el riesgo de que esa placa sea considerada como la causante de los síntomas y, por ende, de que sea definida la etiología del IC como aterotrombótica.

La presencia de ateromatosis carotídea ha sido considerada clásicamente la clave fisiopatológica de los IC aterotrombóticos; sin embargo, estudios recientes la han relacionado también con los IC de pequeño vaso o lacunares⁹³⁻⁹⁸. Por este motivo, en el presente análisis se incluyeron tanto pacientes con IC aterotrombóticos como lacunares en los que se demostró la presencia de placas de ateroma en arterias carótidas, a la vez que se consideró un modelo apropiado para establecer un criterio de clasificación de placas de ateroma carotídeas como estables o inestables sin el sesgo que podría producir la inclusión de pacientes con otras etiologías de IC.

Los primeros estudios con ultrasonidos en arterias carótidas se centraron en las características morfológicas de las placas de ateroma para identificar pacientes de riesgo^{19;70;99}. Se definían las placas ateromatosas como homogéneas cuando tenían una textura uniforme que se asociaba a una superficie lisa y regular, mientras que las heterogéneas podían tener superficie lisa o irregular⁷². Luego surgieron estudios prospectivos que asociaron las placas de ateroma carotídeas heterogéneas con el desarrollo de síntomas de isquemia cerebral con mucha mayor frecuencia que en las homogéneas, llegando a plantearse la endarterectomía profiláctica en pacientes con estenosis carotídea del 60-69%^{100;101}. Posteriormente, no sólo consideraron como de riesgo a las placas de ateroma carotídeas heterogéneas sino también a las que tenían la superficie irregular¹⁰². En nuestro estudio, la textura heterogénea se encontró con una alta frecuencia, tanto en las placas sintomáticas como en las consideradas estables. Además, la variabilidad intra-observador de este parámetro fue de $k = 0,406$ y con un intervalo de confianza que llega a cero, restando fiabilidad a este parámetro, por lo que no podemos considerar a la textura heterogénea como signo de inestabilidad de la placa con nuestros resultados. Respecto al análisis de la superficie de la placa de ateroma carotídea, se obtuvo un valor del coeficiente de correlación k de 0,671, considerado como bueno, pero no hemos encontrado estudios previos para comparar este dato.

Las complicaciones como ulceración, trombosis o hemorragia intraplaca sólo se encontraron en las clasificadas como sintomáticas, siendo la superficie irregular más frecuente en este grupo. Entre las complicaciones de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas, la más frecuente fue la ulceración, siendo este resultado similar al publicado por Fisher *et al* en un estudio realizado mediante arteriografía⁴⁸. La variabilidad intra-observador obtuvo una correlación excelente a la hora de

clasificar la ulceración, aunque sólo encontramos un estudio en referencia a variabilidad inter-observador con un valor de coeficiente de correlación k de 0,57¹⁰³.

Varios estudios han encontrado una fuerte asociación entre la presencia de ulceraciones macroscópicas en la superficie de la placa de ateroma carotídea y el desarrollo de síntomas y de IC silentes en la TC cerebral¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Sin embargo, la capacidad del ultrasonido para identificar ulceraciones en las placas de ateroma carotídeas es limitada^{72;107;108}. La sensibilidad es baja (41%) cuando la estenosis carotídea es mayor del 50% y moderadamente alta (77%) cuando la estenosis es menor del 50%. Esto es debido a que la ulceración es más fácil de detectar en presencia de estenosis moderada, cuando la luz residual y la superficie de la placa ateromatosa se ven con más claridad, que con estenosis mayores, cuando la luz residual y la superficie no están claramente definidas, ya que no siempre se encuentran en el plano del haz de ultrasonido. Esta complicación ha sido asociada con síntomas de isquemia cerebral tanto en pacientes con estenosis carotídeas menores del 50%, con una tasa de ictus del 9%, frente a un 2% en las que no estaban ulceradas¹⁰⁹, como en aquellos con estenosis carotídeas mayores, con una tasa de entre el 26-73% (según el grado de estenosis) y un 21%, respectivamente¹⁰⁴. Este incremento del riesgo de isquemia cerebral relacionada con placas de ateroma carotídeas ulceradas plantea nuevos interrogantes sobre la indicación de endarterectomía carotídea en este grupo de pacientes, pero no existen estudios prospectivos con validez suficiente para recomendar que este hallazgo en exploraciones neurosonológicas determine una actitud terapéutica concreta.

Posteriormente se demostró la relación entre la menor ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas con la presencia de síntomas de isquemia cerebral^{78;110;111}.

La clasificación en tres categorías propuesta por Polak y colaboradores (tipo I o

hipoecoica, tipo 2 o isoecoica y tipo 3 o hiperecoica) mostró una buena reproducibilidad inter-observador con un $k = 0,95^{68}$. Sin embargo, las clasificaciones más utilizadas tienen más categorías, presentando valores de concordancia menores de 0,8^{56;69}. La imagen obtenida mediante ecografía se relaciona con la estructura de la placa de ateroma, que puede simplificarse en dos categorías (por ejemplo, homogénea o heterogénea). Sin embargo, como la valoración de la estructura tiene valor pronóstico, es importante considerar un sistema de clasificación que permita la evaluación de la estructura simultáneamente con la ecogenicidad. En la clasificación de cinco categorías de Geroulakos, el pertenecer a las categorías 2 o 3 implica un patrón heterogéneo, tanto si predominan las áreas ecolucentes (tipo 2) como ecogénicas (tipo 3), mientras que el pertenecer a las categorías 1 o 4 supone tener un patrón homogéneo⁵⁶. Además, el no utilizar estructuras de referencia o que éstas sean distintas en cada sistema de clasificación puede ser causa de una amplia variabilidad⁷⁰. En nuestro trabajo, la variabilidad intra-observador para ecogenicidad obtuvo un $k = 0,645$, similar a lo descrito previamente.

En general, la variabilidad en la reproducibilidad es directamente proporcional al número de categorías y de observadores. Además, estos parámetros se valoran subjetivamente mediante un método de caracterización visual que es operador dependiente, por lo que el no obtener coeficientes de correlación altos pone de manifiesto la ausencia de un método estandarizado. Por ello, se propuso el método del GSM que demostró que la estandarización de la ecogenicidad de la placa posee una buena concordancia inter-observador y que es independiente del método de registro utilizado (imagen digital, vídeo o cinta magnética). El sistema de medición del GSM se consideró un método cuantitativo operador independiente y se

recomendó para la medición de la ecogenicidad de la placa de ateroma carotídea^{64;65}. Nuestro análisis de variabilidad intra-observador confirmó estas discrepancias de criterio descritas a la hora de valorar las características de las placas de ateroma carotídeas de manera subjetiva por el mismo observador, a la vez que mostró que el sistema del GSM obtuvo la mejor correlación con un coeficiente de correlación intraclase de 0,968 reforzando la teoría de que el sistema del GSM aporta mayor objetividad. Por todo lo mencionado anteriormente, la escala de grises es, en este momento, el método más apropiado para la valoración de las placas de ateroma carotídeas y su posible relación con la producción de síntomas de isquemia cerebral.

El riesgo de complicación de una placa de ateroma carotídea parece estar más relacionado con su estabilidad que con la extensión de la aterosclerosis. En este sentido, ya se ha comentado la asociación existente entre placas ateromatosas heterogéneas y complicaciones como necrosis o hemorragia^{55;72-76}. En el análisis histológico tras la endarterectomía carotídea se observó que las placas ecolucentes, con GSM bajo, tienen un núcleo necrótico más voluminoso⁷⁰ y mayor infiltrado de macrófagos⁶⁵. Se han publicado diversos trabajos analizando el GSM y su relación con isquemia cerebral, en los que sólo se incluyeron pacientes con estenosis carotídeas mayores del 50%. El-Barghouty *et al* observó que un valor de GSM menor de 32 se asociaba a una incidencia del 55% de ictus isquémico, frente al 11% en los que tenían GSM mayor⁶⁴. Biasi *et al* evidenció una incidencia de ictus del 40% con GSM menor de 50 frente al 9% en los que tenían más de 50⁹⁹. El estudio ICAROS⁸⁵ mostró que un valor de GSM menor de 25 se asociaba con mayor incidencia de ictus, pero esto no fue confirmado por Reiter *et al*, para este mismo punto de corte¹¹². Otros estudios realizados en pacientes sintomáticos y

asintomáticos mostraron una mayor incidencia de IC en los grupos que tenía placas de ateroma carotídeas con menor ecogenicidad, considerando al GSM como un factor predictor de riesgo de IC. En uno de ellos se obtuvo un punto de corte de GSM en el valor 74, mientras que otro mostró que las placas de ateroma sintomáticas tenían GSM significativamente menor y con mayor grado de estenosis carotídea^{82;113}. Como se puede apreciar, los puntos de corte que obtuvieron estos autores fueron muy dispares por lo que se postuló que cada laboratorio de Neurosonología debería verificarlos y validarlos¹¹⁴. Nuestro grupo ha confirmado estas diferencias de GSM en pacientes con IC y placas de ateroma en ambas ACI con cualquier grado de estenosis carotídea y ha publicado recientemente el valor de GSM de 24,4 como punto de corte para considerarlas como sintomáticas cuando se comparan con las placas contralaterales de estos pacientes (Anexo II)¹¹⁴. Pero este punto de corte se obtuvo estudiando pacientes con placas de ateroma en ambos ejes carotídeos, que si bien es una situación frecuente, excluyó del análisis a todos los casos con placas de ateroma unilaterales. Debido a que la aterosclerosis es un proceso degenerativo crónico y sistémico pero no simétrico, se consideró más apropiado como siguiente paso en esta línea de investigación validar el sistema del GSM aplicado al eje carotídeo relacionado con la producción de ictus, y además, demostrar su utilidad en la clasificación de la placa como inestable.

La menor ecogenicidad de una placa ateromatosa se ha asociado con un mayor grado de estenosis carotídea, pero se ha demostrado un mayor riesgo de ictus isquémico en pacientes con placas ateromatosas carotídeas hipoecoicas independientemente del grado de estenosis carotídea^{78;82}. En nuestro trabajo hemos observado que las placas de ateroma pudieron ser inestables con cualquier grado de

estenosis carotídea y que éstas obtuvieron un GSM significativamente menor, incluso cuando condicionaban una estenosis carotídea menor al 50%.

El estudio *Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke* (ACSRS) analizó, de manera prospectiva, la historia natural de las placas de ateroma y el riesgo de ictus en pacientes con estenosis carotídea asintomática del 50 al 99% con la finalidad de identificar un subgrupo de alto riesgo de sufrir una isquemia cerebral ipsilateral, combinando los factores de riesgo, los hallazgos ultrasonográficos, el GSM y el grado de estenosis carotídea. Este estudio mostró que las características clínicas basales y ultrasonográficas son factores de riesgo independientes y, en la medida en la que se combinen diferentes características, se puede mejorar la predicción del riesgo de desarrollar un IC¹¹⁵.

Los factores que influyen en la estabilidad de las placas de ateroma carotídeas no han sido aclarados. Se han propuesto factores locales, como el estrés de la pared del vaso y la anatomía de la placa, así como factores sistémicos y/o inflamatorios inducidos por procesos auto-inmunitarios o infecciosos²⁰. También se ha sugerido una predisposición individual a la ruptura de una placa de ateroma carotídea que sería independiente de los factores de riesgo tradicionales^{20,77} y podría estar relacionada con una base genética, tal como ha sido postulado en varios estudios recientes que surgen de la búsqueda de biomarcadores capaces de diferenciar placas sintomáticas o asintomáticas. De esta manera se han descrito hasta dieciocho genes que aumentaron o disminuyeron su expresión en relación con placas inestables en un estudio de piezas de endarterectomía carotídea y que podrían representar nuevas dianas para el tratamiento de placas de ateroma carotídeas inestables o ser útiles como marcadores diagnósticos de inestabilidad de las mismas¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Otros estudios han resaltado el papel que tienen las fuerzas biomecánicas en la inducción de fatiga en la placa de ateroma, con la consiguiente ruptura de la misma^{119;120}. Esto puede indicar que las placas ateromatosas hipoecoicas y homogéneas son sometidas a menor estrés interno y, por tanto, no tienden a romperse, sino que progresan hasta producir mayor grado de estenosis carotídea. Además, progresivamente se produce una dilatación post-estenótica, con turbulencias que fomentan la adhesión plaquetaria en dicha área, resultando en una eventual producción de pequeños émbolos plaquetarios. Éstos pueden ser demasiado pequeños para producir síntomas hemisféricos, pero pueden desencadenar síntomas retinianos. Contrariamente, las placas de ateroma carotídeas asociadas con AIT e IC son algo menos hipoecoicas y menos estenóticas que aquellas asociadas con amaurosis fúgax. Además, las asociadas con AIT e IC son más heterogéneas, por lo que podrían estar sometidas a un mayor estrés interno, produciendo su ruptura en una etapa más temprana (menor grado de estenosis) y liberando émbolos de mayor tamaño que reducirían la perfusión de grandes áreas del cerebro⁶⁸.

Hasta el momento, desconocemos los factores que hacen que una placa de ateroma carotídea sea sintomática mientras las otras mantienen sus características. El análisis combinado del GSM con el estudio de los factores de riesgo vascular podría aportar datos sobre el peso relativo de cada uno de ellos en el desarrollo y complicación del proceso ateriosclerótico. Además, existen pocos trabajos que intenten relacionarlos con la ecogenicidad de las placas de ateroma.

El sexo masculino se ha asociado con placas de ateroma carotídeas hipoecogénicas en mayores de 50 años y esta diferencia se incrementa con la edad³³ aunque otros autores han descrito un incremento de riesgo de complicación en las placas de

ateroma hipoecogénicas, independiente del grado de estenosis carotídea, la edad, el sexo y otros factores de riesgo^{71;78;81;82}.

El tabaquismo, la HTA y la hipercolesterolemia han sido considerados los factores de riesgo clásicos de los IC aterotrombóticos¹²¹. Un antiguo meta-análisis mostró un incremento de 1,9 veces del riesgo de IC en fumadores¹²². Sin embargo, en publicaciones recientes el fumar ha sido asociado al desarrollo y progresión de la aterosclerosis, pero no como factor de inestabilidad de placas de ateroma carotídeas^{123;124}.

La HTA ha mostrado una fuerte asociación con cualquier tipo de ictus, incluso en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada^{125;126}. Ésta genera un estrés en la pared arterial que favorece el desarrollo y progresión del proceso aterosclerótico^{43;127;128}, pero su influencia en la ecogenicidad no ha sido demostrada. En pacientes con DM tipo II se han objetivado placas de ateroma carotídeas con menor ecogenicidad que en no diabéticos⁸⁹. Incluso en este último grupo, niveles más altos de HbA1c se han relacionado con placas más ecogénicas³⁶. Sin embargo, la progresión de las placas de ateroma carotídeas parece estar acelerada en diabéticos tipo II¹²⁹. Los niveles elevados de colesterol HDL se asociaron a reducción del crecimiento de las placas ateromatosas en pacientes con aterosclerosis³⁷, y niveles bajos se relacionaron con menor ecogenicidad, con el consecuente aumento del riesgo de ictus³⁸.

Diferentes sub-análisis del Estudio Tromsø consideraron la influencia de los factores de riesgo y de algunos fármacos sobre la ecogenicidad de las placas de ateroma, mostrando el efecto beneficioso sobre todo de las estatinas^{34;36-38}. Sin embargo, sólo encontramos un estudio en varones con HTA y placas de ateroma en arterias carótidas en el que se demostró un efecto beneficioso del tratamiento conjunto de

HTA, DM, hipercolesterolemia y abandono del tabaco sobre la ecogenicidad de las placas ecolucentes¹³⁰. Por otro lado, desde que se demostró el efecto beneficioso del AAS en la prevención secundaria del IC y AIT no cardioembólico se han publicado numerosos estudios y revisiones sobre el tema, pero no se ha estudiado su efecto sobre la ecogenicidad de las placas ateromatosas¹³¹⁻¹³⁶.

En este estudio, el único grupo de fármacos antihipertensivos que se mostró como factor protector para la clasificación de la placa como sintomática fue el de los IECAs. Esto fue así tanto en el análisis bivalente como en el multivariante, lo que permitió considerar el “no” ser tratado con estos fármacos como factor de riesgo en el nomograma de probabilidad de placa sintomática. El sistema renina-angiotensina se encuentra relacionado con la cascada aterosclerótica a través de diferentes mecanismos. Éstos comprenderían la inflamación vascular, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la remodelación tisular. El estado pro-inflamatorio sostenido puede influir en la transformación de una placa de ateroma estable en inestable. Entre las sustancias inflamatorias, la interleucina 6 parece ser la más importante, relacionada también con la activación de metaloproteinasas de la matriz de la placa ateromatosa. La angiotensina II promueve la producción de superóxidos, peróxido de hidrógeno y la oxidación de LDL, a la vez que estimula la proliferación y migración de células musculares lisas y la producción de citoquinas, que contribuyen y sostienen el proceso aterosclerótico¹³⁷. Como resultado de estas investigaciones, el bloqueo del sistema renina-angiotensina se muestra como una atractiva diana terapéutica y así lo sugieren también los resultados de este estudio.

Nuestro análisis mostró menor GSM en placas de ateroma carótideas inestables de pacientes con ictus previo. Puesto que se trata de un grupo de alto riesgo, este dato parece esperable si consideramos que la tasa de recurrencia de los ictus

aterotrombóticos oscila entre el 16 y el 20% a los 6 meses¹³⁸. Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es no haber recogido información sobre el subtipo etiológico de los ictus previos. Además, si las placas de ateroma carotídeas del lado sintomático tienen menor ecogenicidad que el contralateral, resulta lógico que éstas sean más susceptibles a una nueva complicación¹¹⁴. Sin embargo, también sabemos que después de un ictus producido por la complicación de una placa de ateroma, la ecogenicidad de la misma va cambiando con el tiempo⁸⁸ tendiendo a estabilizarse, lo cual podría interpretarse como un factor protector de recurrencia.

La presencia de hipercolesterolemia se asoció a un GSM mayor cuando se estudiaron sólo las placas de ateroma carotídeas sintomáticas. Esto resulta sorprendente ya que la hipercolesterolemia ha sido considerada clásicamente como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. La explicación más sencilla de este hallazgo podría ser la alta tasa de pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas, situada en el 87,1%. Algunos autores han demostrado el efecto beneficioso de las estatinas tanto en prevención primaria como secundaria de ictus^{40;138} y está ampliamente demostrado que uno de sus efectos beneficiosos es la estabilización de la placa de ateroma carotídea. Los cambios en las placas ateromatosas han sido evaluados en términos de modificación en su composición (engrosamiento de la cápsula fibrosa, reducción del núcleo lipídico y calcificación) y en su tamaño (área o volumen de la placa). Sin embargo, otras características como la presencia de hemorragia intraplaca o neovascularización, así como el efecto del tratamiento prolongado con estatinas no han sido evaluados de manera consistente. La mayoría de los estudios analizaron estos cambios mediante ecografía, midiendo el aumento en la ecogenicidad de la placa ateromatosa o la reducción del núcleo lipídico^{139;140}. Varios estudios ultrasonográficos prospectivos han mostrado una

disminución significativa en el tamaño de la placa de ateroma o una menor progresión en sus dimensiones^{141;142}. Estos estudios muestran que las estatinas podrían tener un doble efecto beneficioso que favorecería la estabilización de la placa de ateroma carotídea: por un lado, una regresión de su tamaño y, por otro, una remodelación de la misma, en términos de modificación de su ecogenicidad, disminución del contenido lipídico o engrosamiento de su cápsula fibrosa. Estudios recientes han demostrado que la terapia con estatinas reduce la angiogénesis intraplaca¹⁴³ como muestra del efecto pleiotrópico de estos fármacos, independientemente del descenso de los niveles de colesterol¹⁴⁴.

En el análisis de combinaciones de factores de riesgo, la edad mayor de 75 años asociada con la HTA y con la hipercolesterolemia se relacionó con mayor ecogenicidad en las placas de ateroma carotídeas sintomáticas. Estos hallazgos también podrían ser explicados por el alto porcentaje de pacientes tratados con fármacos antihipertensivos y estatinas.

En el análisis de regresión logística sólo encontramos influencia significativa del sexo masculino, el no realizar tratamiento previo con IECA y el menor GSM con la clasificación de las placas de ateroma carotídeas como inestables. Pero también se observó una tendencia a mayor GIM y menor frecuencia de hipercolesterolemia y de tratamiento previo con fármacos antihipertensivos en las placas de ateroma carotídeas inestables. En este momento, merece ser comentado que a pesar de tratarse de un grupo que puede considerarse de alto riesgo por la alta frecuencia de factores de riesgo vascular, el tamaño de la muestra es limitado y existe un claro predominio del sexo masculino con un 75% de los casos. Por estos motivos, es posible que el peso relativo de cada factor de riesgo no haya resultado adecuadamente reflejado en el análisis estadístico. Por la misma razón, se eliminó al

tabaquismo del modelo 2 de análisis multivariante debido a que éste se comportaba como factor de confusión para la clasificación de placas sintomáticas, probablemente debido a que el grupo de fumadores y hombres era superponible. En un estudio preliminar de nuestro grupo que analizó 919 placas ateromatosas de carótidas, se observó relación entre el tabaquismo con el número pero no con la ecogenicidad de las mismas¹⁴⁵. Sin embargo, se ha publicado un estudio que relacionó el consumo de tabaco con un mejor pronóstico funcional post-ictus, pero sin diferenciar por subtipos etiológicos³⁵. Consideramos que para relacionar el consumo de tabaco como factor protector en la clasificación de placas sintomáticas sería necesario un estudio más amplio y diseñado a tal fin.

Aunque la muestra es pequeña, la influencia esperada de la mayoría de los factores de riesgo vascular sobre la ecogenicidad de las placas no demostró lo publicado hasta ahora. El análisis del GSM combinado con el estudio de los factores de riesgo vascular en series más amplias podría aportar datos más precisos sobre el peso relativo de cada uno de estos factores en el desarrollo y complicación del proceso aterosclerótico.

Este estudio se desarrolló para validar el sistema del GSM en nuestro laboratorio de Neurosonología, para lo cual se incluyeron pacientes con placas de ateroma en ambos ejes carotídeos (Fase 1) y con placas ateromatosas carotídeas ipsilaterales al IC (Fase 2, sólo con placas sintomáticas) y con todos los grados de estenosis carotídea. Cuando se describió este método, sólo se incluyeron placas de ateroma carotídeas con estenosis mayores al 50% y también del lado contralateral a los síntomas, por lo que consideramos que sería de mayor utilidad la validación y posterior aplicación de un método que pudiese discriminar si una placa de ateroma carotídea podría ser la causa de los síntomas del paciente, conociendo el territorio

vascular en el que se producían. De esta manera, en la fase 1 se reprodujeron los estudios previos que describieron el método del GSM en pacientes con lesión isquémica demostrada dentro de los primeros siete días del inicio de los síntomas pero comparando las arterias carótidas sintomáticas con las contralaterales. Así, cada paciente aportaba una placa en la arteria carótida sintomática y un control, sometidas exactamente a los mismos factores de riesgo, haciendo más valorables las diferencias de ecogenicidad y pudiendo atribuir las a una posible complicación de las mismas.

En la fase 2, se analizó una segunda muestra en la que sólo se estudió el eje carotídeo relacionado con síntomas de isquemia cerebral demostrada dentro de los siete días del inicio de los mismos, así como los factores asociados con la complicación de la placa de ateroma carotídea y cuya combinación puede ser útil para definir las inestables con mayor objetividad. Por todo esto, consideramos que con este estudio no sólo se ha validado un sistema de clasificación de placas de ateroma de carótidas, sino que se ha dado un paso más identificando un punto de corte aplicable en la práctica habitual y algunos de los factores relacionados con la probabilidad de que esa placa ateromatosa carotídea sea la causante de los síntomas. De esta forma, aumenta el conocimiento sobre el perfil de la aterosclerosis de los pacientes, lo que permite mejorar la fiabilidad con la que se clasifican las placas de ateroma carotídeas.

Los nuevos métodos de valoración de placas de ateroma carotídea propuestos constituyen herramientas que aportan mayor objetividad a la clasificación de la etiología de los IC, siendo recomendable su implementación en la práctica habitual en los laboratorios de neurosonología. La etiología de un ictus condiciona el pronóstico y el riesgo de recurrencias del paciente, así como la indicación de

diferentes tratamientos preventivos, por lo que una adecuada clasificación tiene gran importancia y resalta la utilidad de cualquier método que la mejore.

Además, la incorporación del GSM como método objetivo en la valoración de la ecogenicidad de las placas de ateroma carotídeas podría aportar nuevas líneas de investigación. Por un lado, se podría aplicar para valorar la historia natural de la ateromatosis carotídea. Así, se podría monitorizar la ecogenicidad tanto de las placas de ateroma carotídeas sintomáticas como de las no complicadas y seguir su evolución en el tiempo, a la vez que se estudiarían factores predisponentes o facilitadores de desarrollo de ictus. Por otro lado, se podría estudiar la influencia de los diferentes fármacos y factores de riesgo en los procesos de desarrollo, complicación y/o estabilización de las placas de ateroma carotídeas. Esto permitiría demostrar la influencia de los diferentes fármacos y facilitar la identificación de aquel que tuviese mayor eficacia en la modificación de la evolución del proceso aterosclerótico carotídeo.

Además, tanto el registro como el almacenamiento de esta información se verían resumidos a un número (valor de GSM), obtenido de la manera más objetiva posible, permitiendo la creación de bases de datos más sencillas en las que no sería necesario registrar características subjetivas de la evaluación de las placas de ateroma carotídeas y restando importancia al almacenamiento de las imágenes de las mismas. Con el paso del tiempo, se obtendría un número considerable de valores de GSM, que permitiría solucionar las incógnitas no resueltas en este trabajo debido al tamaño de la muestra, como son el peso relativo de cada factor de riesgo en la complicación de las placas de ateroma carotídeas.

6. Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La evaluación del GSM es una herramienta útil en la identificación de placas ateromatosas carótideas sintomáticas en pacientes con ictus isquémico. Dentro de éstas, el valor de GSM 29 es el que obtiene mayor sensibilidad y especificidad para la clasificación de una placa como inestable.
2. El modelo de predicción basado en GSM < 29, sexo masculino y tratamiento previo con IECA permite establecer la probabilidad de que una placa de ateroma carótidea sea considerada inestable.
3. Entre los factores de riesgo, la hipercolesterolemia, tanto aislada como combinada con la edad mayor de 75 años e HTA, se asoció con una mayor ecogenicidad de las placas de ateroma carótideas, mientras que el ictus previo lo hizo a un descenso de la misma.

7. Bibliografía

Bibliografía

1. Stroke, Cerebrovascular accident.
http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/index.html . 2011. WHO.
Ref Type: Electronic Citation
2. Díez-Tejedor E, del Brutto O., Alvarez SJ, Munoz M, Abiusi G.
[Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society]. Rev.Neurol. 2001;33:455-64.
3. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature. Stroke. 2009;40:e18-e23.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2:43-53.
5. Romero, B., Aguilera J.M, Castela A. Enfermedad cerebrovascular. Medicine 2007;9:4581-8.
6. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. [Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona]. Rev.Neurol. 1995;23:1074-80.
7. Abadal LT, Puig T, Balaguer V, I. [Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up]. Rev.Esp.Cardiol. 2000;53:15-20.

8. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La CA, Angel RM, Garcia HA, Aristegui I. [Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile]. *Med.Clin.(Barc.)*. 2000;115:726-9.
9. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, Merino J, Sedano C, Martin-Duran R, Alvarez C, . A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993;24:792-5.
10. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Claveria LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996;27:667-71.
11. Matias-Guiu J. [Epidemiological research on stroke in Spain. Population-based studies or use of estimates from the minimum basic data set?]. *Rev.Esp.Cardiol*. 2007;60:563-4.
12. Martinez-Salio A, Benito-Leon J, Díaz-Guzman J, Bermejo-Pareja F. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. *J.Neurol.Sci*. 2010;298:85-90.
13. Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernandez-Perez C, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Abilleira S. [Incidence of strokes in Spain: the Iberictus study. Data from the pilot study]. *Rev.Neurol*. 2009;48:61-5.
14. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. [Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona]. *Rev.Neurol*. 1995;23:1081-6.
15. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Diaz J, Lopez L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in

Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurologia*. 1997;12:157-61.

16. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2010 [actualizado 2010; citado 2010 MAR 1]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2006/l0/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0>. Instituto Nacional de Estadística. 2011.
Ref Type: Electronic Citation

17. Arboix A, Alvarez SJ, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:3-10.:3-10.

18. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabin J, en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurologia*. 2002;17 (Supl 3):3-12.

19. Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss.Med Wkly*. 2005;135:635-43.

20. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355:19-24.

21. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary

prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ*. 1998;316:1303-9.

22. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.

23. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J.Nucl.Med*. 2007;48:1800-15.

24. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 1999;19:1484-90.

25. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 1999;19:1491-8.

26. Schoen F, Cotran R. Vasos sanguíneos. In: Cotran R, Kumar V, Collins T, eds. *Patología estructural y funcional*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana 2000: 519-70.

27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 2000;20:1262-75.

28. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de

Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.

29. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER, III. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*. 2002;33:1214-9.

30. Hennerici MG. The unstable plaque. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 3:17-22.:17-22.

31. Smith W, Johnston C, Easton JD. Enfermedades cerebrovasculares. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Mejico: McGraw-Hill Interamericana 2006: 2609-33.

32. Libby P. Prevención y tratamiento de aterosclerosis. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Mejico: McGraw-Hill Interamericana 2006: 1581-5.

33. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: the Tromso Study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 1999;19:3007-13.

34. Stensland-Bugge E, Bonnaa KH, Joakimsen O, Njolstad I. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later : the Tromso study. *Stroke*. 2000;31:574-81.
35. Bang OY, Park HY, Lee PH, Kim GM, Chung CS, Lee KH. Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker. *J Neurol Sci*. 2007;260:43-8.
36. Jorgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromso study. *Circulation*. 2004;110:466-70.
37. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Njolstad I, Arnesen E. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the Tromso study. *Circulation*. 2005;112:498-504.
38. Mathiesen EB, Bonnaa KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques: the tromso study. *Stroke*. 2001;32:1960-5.
39. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008;70:841-7.
40. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.

41. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gomez-Hernandez A, Munoz-Garcia B, Vega M, Serrano J, Ortega L, Hernandez G, Tunon J, Egido J. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005;36:1796-800.
42. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008;39:3297-302.
43. Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E, Laloux B, Calvet D, Zidi M, Boutouyrie P, Laurent S. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension*. 2008;52:729-36.
44. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536-41.
45. Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, Gomes AS, Cushman M, Folsom AR, Bild DE, Kronmal RA, Sinha S, Bluemke DA. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2008;39:329-35.
46. Tejero Juste C, Pérez Lázaro C, Corbalán Sevilla T. Principios básicos de la ecografía. In: Irimia P., Segura T., Serena J., Moltó J.M., eds. *Neurosonología*.

Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica. Madrid: SONES. Editorial Médica Panamericana 2011: 15-28.

47. Egido JA, Simal P. Neurosonología. In: Guía Neurológica. 2008: 87-121.

48. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. Radiographics. 2005;25:1561-75.

49. Valdueza J, Schreiber S, Roehl J, Klingebiel R. Vascular Pathology. In: Valdueza J, et al, eds. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke. Stuttgart: Thieme 2008: 76-110.

50. Alexandrov AV, Neumyer MN. Diagnostic criteria for cerebrovascular ultrasound. In: Alexandrov AV, ed. Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment. London: Blackwell Publishing 2004: 81-130.

51. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez HR, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23:75-80.

52. Irimia Sieira P., Gallego Pérez de Larraya J., Martínez-Vila E. Grosor íntima media y estudios de disfunción endotelial. In: Irimia P., Segura T., Serena J., Moltó J.M., eds. Neurosonología. Madrid: Editorial Panamericana 2011: 91-9.

53. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q.* 2003;19:190-8.
54. El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 1996;11:414-6.
55. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 1997;14:439-45.
56. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, Holloway M. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br.J.Surg.* 1993;80:1274-7.
57. De Bray JM, Baud J, Dauzat M. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc.Dis.* 1996;7:289-96.
58. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso Study. *Stroke.* 1997;28:2201-7.
59. Trego ME, Pagani JM. Three presentations of monocular vision loss. *Optometry.* 2006;77:82-7.

60. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JF, Barnett HJ, Norris J. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke*. 2005;36:253-7.
61. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur.Heart J*. 2011;32:1977-85.
62. Boussel L, Saloner D, Gamondes D, Serfaty J, Canet-Soulas E, Nighoghossian N, Douek P. [State of the art: high resolution MR imaging of carotid atherosclerotic plaque]. *J.Radiol*. 2010;91:185-94.
63. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G, Stansby G, Nicolaides AN. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJNR Am.J.Neuroradiol*. 2000;21:1937-44.
64. el-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V. Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg*. 1995;9:389-93.
65. Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Zarka AZ, Griffin M, Sabetai M. The effect of B-mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int.Angiol*. 1998;17:179-86.
66. Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Griffin M. The objective characterisation of ultrasonic carotid plaque features. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg*. 1998;16:223-30.
67. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, Comelli M, Pizolatto G. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of

the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke*. 2005;36:741-5.

68. Polak JF, Dobkin GR, O'Leary DH, Wang AM, Cutler SS. Internal carotid artery stenosis: accuracy and reproducibility of color-Doppler-assisted duplex imaging. *Radiology*. 1989;173:793-8.

69. Arnold JA, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke*. 1999;30:61-5.

70. De Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Scamp-Le CJ, Launay JR, Luizy F, Sentou Y, Cales P. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. *Cerebrovasc.Dis.* 1998;8:273-7.

71. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke*. 2001;32:2782-6.

72. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. Clinical and therapeutic implications. *Am.J.Surg.* 1983;146:188-93.

73. Bluth EI, Kay D, Merritt CR, Sullivan M, Farr G, Mills NL, Foreman M, Sloan K, Schlatter M, Stewart J. Sonographic characterization of carotid plaque: detection of hemorrhage. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1986;146:1061-5.

74. Aldoori MI, Baird RN, Al-Sam SZ, Cole SE, Mera S, Davies JD. Duplex scanning and plaque histology in cerebral ischaemia. *Eur.J.Vasc.Surg.* 1987;1:159-64.

75. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)*. 1988;29:676-81.
76. Schulte-Altedorneburg G, Droste DW, Haas N, Kemeny V, Nabavi DG, Fuzesi L, Ringelstein EB. Preoperative B-mode ultrasound plaque appearance compared with carotid endarterectomy specimen histology. *Acta Neurol.Scand*. 2000;101:188-94.
77. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36:2764-72.
78. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*. 2001;103:2171-5.
79. Grogan JK, Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, Glagov S, Lozanski L, Griffin A, Castilla M, Bassiouny HS. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J.Vasc.Surg*. 2005;42:435-41.
80. Kalogeropoulos A, Terzis G, Chrysanthopoulou A, Hahalis G, Siablis D, Alexopoulos D. Risk for transient ischemic attacks is mainly determined by intima-media thickness and carotid plaque echogenicity. *Atherosclerosis*. 2007;192:190-6.
81. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent

risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. Radiology. 1998;208:649-54.

82. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. Circulation. 2001;104:68-73.

83. Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Berdejo GL, Soundararajan K, Ohki M, Yuan JG, Faries PL, Wain RA, Sanchez LA, Suggs WD, Veith FJ. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. J.Vasc.Surg. 1998;27:463-71.

84. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaides AN, Robless P, Kalodiki E, Elatrozy TS, Ramaswami G, Dhanjil S. Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. J.Vasc.Surg. 2001;33:131-8.

85. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaides AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. Circulation. 2004;110:756-62.

86. Sabetai MS, Coker J, Sheppard M, Tegos T, Belcaro G, Stansby G, Nicolaides AN. The association of carotid plaque necrotic core volume and echogenicity with ipsilateral hemispheric symptoms. Circulation. 2001;104:671.

87. Peeters W, Hellings WE, De Kleijn DP, De Vries JP, Moll FL, Vink A, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 2009;29:128-33.

88. Martínez-Sánchez P, Fernández-Domínguez J, Ruiz-Ares G, Fuentes B, Alexandrov AV, Díez-Tejedor E. Changes in carotid plaque echogenicity with time since the stroke onset: an early marker of plaque remodeling? *Ultrasound Med.Biol.* 2012;38:231-7.
89. Ostling G, Hedblad B, Berglund G, Gonçalves I. Increased echolucency of carotid plaques in patients with type 2 diabetes. *Stroke.* 2007;38:2074-8.
90. Brotons C, Royo-Bordonada MA, varez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, de AF, de SA, Gil A, Lobos J, Maiques A, Marrugat J, Mauricio D, Rodríguez-Artalejo F, Sans S, Suarez C. [Spanish adaptation of the European Guide to Cardiovascular Prevention (I)]. *Aten.Primaria.* 2004;34:427-32.
91. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, varez-Sala L, Armario P, Maiques A, Mauricio D, Sans S, Villar F, Lizcano A, Gil-Núñez A, de AF, Conthe P, Luengo E, Del RA, Cortes O, de SA, Varga MA, Martínez M, Lizarbe V. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish adaptation]. *Rev.Clin.Esp.* 2009;209:279-302.
92. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, varez-Sala L, Armario P, Maiques A, Mauricio D, Sans S, Villar F, Lizcano A, Gil-Núñez A, de AF, Conthe P, Luengo E, Del RA, Rico O, de SA, Vargas MA, Martínez M, Lizarbe V. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Spanish adaptation of the CEIPC 2008]. *Neurologia.* 2009;24:465-84.
93. Tejada J, ez-Tejedor E, Hernández-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke.* 2003;34:1404-9.

94. Tegeler CH, Shi F, Morgan T. Carotid stenosis in lacunar stroke. *Stroke*. 1991;22:1124-8.
95. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology*. 2000;54:660-6.
96. Bogousslavsky J. Carotid stenosis and lacunar stroke. *Stroke*. 1992;23:437-8.
97. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S, Okada K. MRI findings of small subcortical "lacunar-like" infarction resulting from large vessel disease. *J.Neurol*. 2000;247:280-5.
98. Adachi T, Takagi M, Hoshino H, Inafuku T. Effect of extracranial carotid artery stenosis and other risk factors for stroke on periventricular hyperintensity. *Stroke*. 1997;28:2174-9.
99. Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Piglionica MR, Ferrari SA, Elatrozy TS, Nicolaides AN. Carotid plaque characterization using digital image processing and its potential in future studies of carotid endarterectomy and angioplasty. *J.Endovasc.Surg*. 1998;5:240-6.
100. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, Hunter WJ. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*. 1988;104:652-60.

101. Aburahma AF, Thiele SP, Wulu JT, Jr. Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. *J.Vasc.Surg.* 2002;36:437-42.
102. O'Farrell CM, FitzGerald DE. Prognostic value of carotid ultrasound lesion morphology in retinal ischaemia: result of a long term follow up. *Br.J.Ophthalmol.* 1993;77:781-4.
103. Sitzler M, Muller W, Rademacher J, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Steinmetz H. Color-flow Doppler-assisted duplex imaging fails to detect ulceration in high-grade internal carotid artery stenosis. *J.Vasc.Surg.* 1996;23:461-5.
104. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke.* 1994;25:304-8.
105. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J.Surg.Res.* 1995;58:330-6.
106. Sterpetti AV, Hunter WJ, Schultz RD. Importance of ulceration of carotid plaque in determining symptoms of cerebral ischemia. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino).* 1991;32:154-8.
107. Comerota AJ, Katz ML, White JV, Grosh JD. The preoperative diagnosis of the ulcerated carotid atheroma. *J.Vasc.Surg.* 1990;11:505-10.

108. Fischer GG, Anderson DC, Farber R, Lebow S. Prediction of carotid disease by ultrasound and digital subtraction angiography. *Arch.Neurol.* 1985;42:224-7.
109. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke.* 1995;26:1781-6.
110. el-Barghouti N, Nicolaides AN, Tegos T, Geroulakos G. The relative effect of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovascular disease. *Int.Angiol.* 1996;15:300-6.
111. Kessler C, von MM, Bruckmann H, Kompf D. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques. *Acta Neurol.Scand.* 1995;92:231-4.
112. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke.* 2006;37:2378-80.
113. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Geroulakos G. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J.Vasc.Surg.* 2000;31:39-49.
114. Ruiz-Ares G, Fuentes B, Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Díez-Tejedor E. Utility of the assessment of echogenicity in the identification of symptomatic carotid artery atheroma plaques in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:535-41.

115. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J.Vasc.Surg.* 2010;52:1486-96.

116. Papaspyridonos M, Smith A, Burnand KG, Taylor P, Padayachee S, Suckling KE, James CH, Greaves DR, Patel L. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2006;26:1837-44.

117. Saksi J, Ijas P, Nuotio K, Sonninen R, Soinne L, Salonen O, Saimanen E, Tuimala J, Lehtonen-Smeds EM, Kaste M, Kovanen PT, Lindsberg PJ. Gene expression differences between stroke-associated and asymptomatic carotid plaques. *J.Mol.Med.(Berl).* 2011;89:1015-26.

118. Alloza I, Swaminathan B, Vega R, Freijo MM, and Vandenbroeck K. Increase expression of IL1, Serpinh and MMP9 in symptomatic carotid plaques. *International Stroke Conference - 2012* . 2012.
Ref Type: Abstract

119. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989;2:941-4.

120. Glagov S, Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Goudet CA, Vito RP. Mechanical determinants of plaque modeling, remodeling and disruption. *Atherosclerosis.* 1997;131 Suppl:S13-4.:S13-S14.

121. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors--Part I of III. *Angiology*. 2000;51:793-808.
122. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298:789-94.
123. Redgrave JN, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study. *Stroke*. 2010;41:2288-94.
124. Rozie S, de Weert TT, de MC, Homburg PJ, Tanghe HL, Dippel DW, van der LA. Atherosclerotic plaque volume and composition in symptomatic carotid arteries assessed with multidetector CT angiography; relationship with severity of stenosis and cardiovascular risk factors. *Eur.Radiol*. 2009;19:2294-301.
125. Rutan GH. Systolic hypertension in the elderly. *Cardiovasc.Drugs Ther*. 1991;4 Suppl 6:1203-8.:1203-8.
126. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255-64.
127. Zureik M, Bureau JM, Temmar M, Adamopoulos C, Courbon D, Bean K, Touboul PJ, Benetos A, Ducimetiere P. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2003;41:519-27.

128. Paivansalo M, Rantala A, Kauma H, Lilja M, Reunanen A, Savolainen M, Kesaniemi A, Suramo I. Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *J.Hypertens.* 1996;14:1433-9.
129. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Willeit J. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia.* 2000;43:156-64.
130. Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Multiple risk factor intervention reduces cardiovascular risk in hypertensive patients with echolucent plaques in the carotid artery. *J.Intern.Med.* 2003;253:430-8.
131. Diener HC, Ringleb P. Antithrombotic Secondary Prevention After Stroke. *Curr.Treat.Options.Neurol.* 2001;3:451-62.
132. Diener HC. Antiplatelet agents and randomized trials. *Rev.Neurol.Dis.* 2007;4:177-83.
133. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1978;299:53-9.
134. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308:81-106.

135. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
136. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
137. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208-19.
138. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N.Engl.J.Med*. 2006;355:549-59.
139. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Kodama Y, Kawabata K, Mende A, Yano T, Hirano M, Sano K, Nakamura K, Kugiyama K. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J.Cardiovasc.Pharmacol*. 2008;51:365-71.
140. Kadooglou NP, Gerasimidis T, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Sailer N, Fotiadis G, Vitta I, Katinios A, Kougias P, Bandios S, Voliotis K, Karayannacos PE, Liapis CD. Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification

markers and GSM score in patients with carotid stenosis. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2008;35:661-8.

141. Schminke U, Hilker L, Motsch L, Griewing B, Kessler C. Volumetric assessment of plaque progression with 3-dimensional ultrasonography under statin therapy. *J.Neuroimaging.* 2002;12:245-51.

142. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD. 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke.* 2005;36:1904-9.

143. Koutouzis M, Nomikos A, Nikolidakis S, Tzavara V, Andrikopoulos V, Nikolaou N, Barbatis C, Kyriakides ZS. Statin treated patients have reduced intraplaque angiogenesis in carotid endarterectomy specimens. *Atherosclerosis.* 2007;192:457-63.

144. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur.Heart J.* 2003;24:225-48.

145. Fernandez-Dominguez J, Ruiz-Ares G, Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Fuentes B, Díez-Tejedor E. ¿Existe una relación entre el consumo del tabaco y la placa carotídea? *Neurologia.* 2010;25:149.

ANEXO I

● *Original Contribution*

CHANGES IN CAROTID PLAQUE ECHOGENICITY WITH TIME SINCE THE STROKE ONSET: AN EARLY MARKER OF PLAQUE REMODELING?

PATRICIA MARTÍNEZ-SÁNCHEZ,* JESSICA FERNÁNDEZ-DOMÍNGUEZ,* GERARDO RUIZ-ARES,*
BLANCA FUENTES,* ANDREI V. ALEXANDROV,[†] and EXUPERIO DÍEZ-TEJEDOR*

*Department of Neurology and Stroke Center, La Paz University Hospital, Autonoma de Madrid University, IdiPAZ Research Institute, Madrid, Spain; and [†]Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

(Received 20 July 2011; revised 5 October 2011; in final form 29 October 2011)

Abstract—Carotid plaques undergo histologic changes early after an ischemic stroke. However, the evolution of carotid plaques echolucency after a recent brain ischemia is not well known. A prospective observational study that included consecutive stroke patients and asymptomatic individuals with plaques showing $\geq 50\%$ stenosis on duplex ultrasound was conducted. Plaque echogenicity was measured with the standardized gray-scale median (GSM) and compared with respect to symptoms presence and time from stroke onset. One hundred twenty-six carotid plaques in 124 patients were studied and four groups of plaques were analyzed: (1) plaques seen within 24 h of stroke onset (32); (2) between 1–7 days (50); (3) more than 7 days after stroke onset (22) and; (4) plaques without associated symptoms (22). Plaques of group 1 had less echogenicity than those of groups 2–4: median GSM (interquartile range) 14 (16), 19.5 (19), 22.5 (21), 26.5 (16) respectively ($p = 0.001$). In conclusion, carotid plaque echogenicity is increased with time from stroke onset and could be an early marker of plaque remodeling. (E-mail: ediezt@meditex.es and patrindalo@hotmail.com) © 2012 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Key Words: Carotid arteries, Plaque analysis, Stroke, Ultrasound, Echolucency, Plaque remodeling.

INTRODUCTION

Atheromatous plaques are dynamic structures undergoing continuous changes (Shah 2009). However, the natural history of carotid plaque remodeling after a neurologic event is not well known. Most studies on plaque evolution after a clinical event has been focused on the cellular and molecular structure of plaque specimen after endarterectomy (Peeters et al. 2009; Hellings et al. 2007). Nevertheless, there is little information about the utility of B-mode ultrasound to assess changes that occur in the carotid plaque after an ischemic stroke (Russell et al. 2007).

Carotid plaque echolucency, which is assessable by duplex ultrasound, is associated with neurologic events (Kakkos et al. 2011). Subjects with echolucent stenotic plaques have a much higher risk of ischemic cerebrovas-

cular events than individuals with other plaque types and this is independent of the degree of stenosis, age, sex or other cardiovascular risk factors (Polak et al. 1998; Mathiesen et al. 2001; Grønholdt et al. 2001; Liapis et al. 2001). However, although there is evidence that low echogenicity of plaques is a risk factor for developing transient ischemic attack (TIA) or stroke (Mathiesen et al. 2001), change of echolucency over time after stroke has not been studied frequently. Furthermore, the higher lipid content, inflammation, a core location close to plaque surface and intra-plaque hemorrhage, all related to plaque “instability”, are more echolucent (low echogenicity) than fibrous tissue and calcium related to “stable” plaques (El-Barghouty et al. 1996; Grønholdt et al. 1997; Martínez-Sánchez et al. 2009).

Carotid plaque echogenicity quantified by the gray-scale median (GSM) can be modified by treatments as statins (Kadoglou et al. 2008). Thus, echolucency would be a marker of plaque remodeling and potentially a marker of the effect of treatments on plaque stabilization after a cerebrovascular event.

We hypothesized that carotid plaques related with acute ischemic stroke are more hypoechoic than those

Address correspondence to: Exuperio Díez-Tejedor and Patricia Martínez-Sánchez, Department of Neurology and Stroke Center, La Paz University Hospital, Autónoma de Madrid University, IdiPAZ Research Institute, Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid, Spain. E-mail: ediezt@meditex.es and patrindalo@hotmail.com

associated with subacute or chronic strokes or asymptomatic plaques. The aim of this study was to use the standardized GSM to compare plaque echogenicity in the acute, subacute and chronic phases of stroke or in asymptomatic plaques.

MATERIALS AND METHODS

Prospective observational study of consecutive patients with or without cerebral ischemia (stroke or TIA) admitted to the Neurosonology Laboratory of our Stroke Center from February 2007 to December 2008. Patients with plaques in the carotid bifurcation causing a 50%–99% stenosis who gave informed consent were enrolled in the study.

Internal carotid artery plaques were classified in four groups: symptomatic plaques by time from stroke onset (<24 h; 24 h to 7 days, and >7 days) and asymptomatic plaques in subjects referred to our laboratory for routine carotid duplex examination. A carotid plaque was considered symptomatic if it was found ipsilateral to brain ischemia and had $\geq 50\%$ stenosis by published ultrasonographic criteria (Grant et al. 2003) in absence of other stroke etiology.

The following parameters were recorded in a specific data bank: (1) demographic characteristics (age, sex); (2) vascular risk factors such as hypertension (defined as the existence of a previous clinical diagnosis of arterial hypertension, regular treatment with antihypertensive drugs, or the existence of ≥ 2 prestroke readings >140 and/or 90 mm Hg), diabetes mellitus (previous diagnosis and/or current treatment with insulin or oral hypoglycemic medications), hyperlipidemia (previous diagnosis and/or current treatment with lipid-lowering drugs), coronary arterial disease, symptomatic peripheral vascular disease (intermittent claudication, critical leg ischemia or previous intervention by amputation, reconstructive vascular surgery or angioplasty in one or both legs due to atherosclerotic disease), obesity and cigarette smoking; and (3) prior treatments: antiplatelets, statins, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs). Patient information regarding prior vascular risk factors, previous diseases and treatments was collected from medical charts and confirmed by patient interviews by the physician in charge.

All patients had either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Etiologic ischemic stroke subtypes were classified as: atherothrombotic, cardioembolic, small vessel disease (lacunar), uncommon etiology; or undetermined etiology (Adams et al. 1993; Arboix et al. 1998). Cerebral hemorrhage was excluded. The symptomatic plaque groups included only athero-thrombotic strokes or TIA.

If a plaque was found on the asymptomatic side in patients with cardioembolic, lacunar, uncommon or undetermined etiology strokes, these plaques were included in the asymptomatic group.

The study was approved by the local ethics committee for clinical research.

Ultrasound protocol

All ultrasound examinations were performed in the emergency room, stroke unit or outpatient clinic, using a high-resolution scanner (Xario SSA-660A; Toshiba Inc., Tokyo, Japan) and a 5–7.5 MHz multifrequency linear array probe. For plaque image acquisition, the ultrasonic beam was maintained at right angles to the arterial wall, keeping the end of the vessel open, with the near and far wall adventitia identified at similar brightness. The gain was set so that areas of blood (vessel lumen) were free of noise. The highest peak systolic flow velocity measured by Doppler at angles of 45° or, at least, less than 60° was used to determine the degree of stenosis according to published criteria (Grant et al. 2003; Tahmasebpour et al. 2005). After the test, the ultrasonographer classified plaques by B-mode appearance into five types according to an international scale (Geroulakos et al. 1993): type 1, uniformly echolucent; type 2, predominantly echolucent with small areas (<25%) of echogenicity, type 3, predominantly echogenic with small areas (<25%) of echolucency; type 4, uniformly echogenic and type 5 unclassifiable due to heavy calcification and acoustic shadows. Type 5 plaques (two plaques) were excluded from the analysis. Furthermore, the plaque texture (homogeneous/heterogeneous), surface appearance (smooth/irregular) and other pathologic findings such as surface ulceration (a crater of at least 2 mm deep), thrombi or intraplaque blood/lipid (a very echolucent area inside the plaque) were recorded. Ultrasound examinations were all performed by a single experienced ultrasonographer (P. M.-S.). Although the study sonographer was aware of study findings, the subsequent plaque analyses with GSM were performed blindly to symptom presence and time from onset.

Carotid plaque image acquisition and normalization

During carotid plaque scanning, optimum image magnification was ensured so that the whole plaque was included in the image, with a clearly visualized section of adventitia in its vicinity. For the computerized analysis, the most informative longitudinal view (image with maximum plaque area) was obtained (Fig. 1). A color duplex image was also recorded to facilitate plaque outlining (Fig. 1a). Images were recorded in a digital format and downloaded to a computer and normalized with the Adobe Photoshop CS2 (version 8.0.1 for Windows, Adobe Systems Inc., San José, CA, USA) software according to

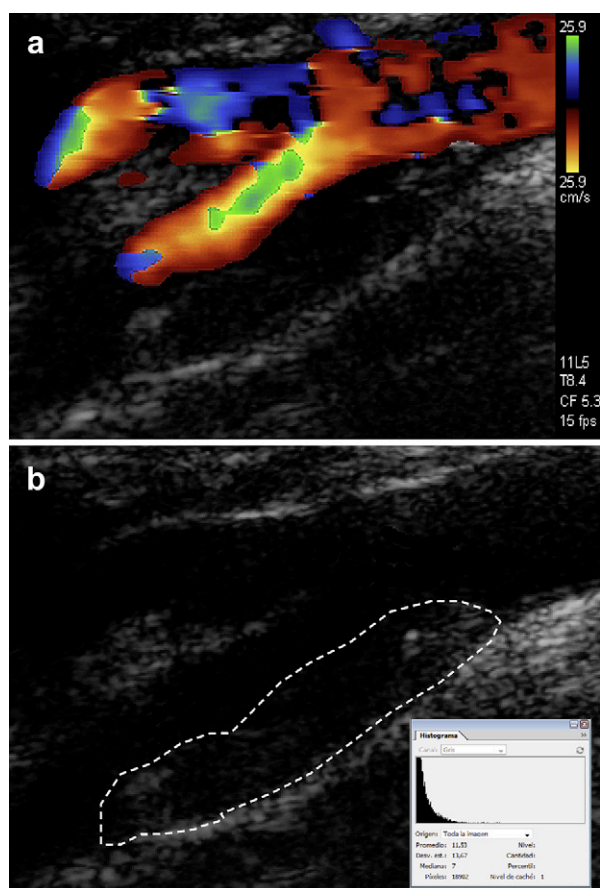


Fig. 1. Gray-scale median (GSM) calculation. (a) Longitudinal view of right internal and external carotid arteries by color duplex. Color facilitates the identification of a plaque in the internal carotid artery. (b) B-mode image after normalization (standardization). Gray-scale values of all pixels in image are adjusted according to input and output values of two reference points: blood and adventitia. In resultant image, GSM of blood equals 0 to 5 and that of the adventitia equals 185 to 195. The plaque is outlined and a histogram of the gray-scale values of the plaque is generated (GSM = 7).

a previously described method (Elatrozy *et al.* 1998). Briefly, plaque normalization was performed using two reference points: blood and adventitia. The GSM of blood was set between 0 to 5 and the GSM of the adventitia set to 185 to 195 (gray-scale range, 0 to 255; black = 0, white = 255). The median of the gray tone frequency distribution of the pixels in the plaque (GSM) in the normalized image was used as the objective measurement of echodensity. After image standardization, plaques were outlined using the corresponding color image for outlining hypoechoic plaques or heterogenous plaques with a hypoechoic component adjacent to the vessel lumen. A histogram of the gray-scale values of the plaque was generated and the GSM was used to assess the echogenicity of the plaque (El-Atrozy *et al.* 1998) (Fig. 1b). The observer who normalized the carotid plaque images (J. F.-D.) was

blinded to the clinical information and degree of stenosis. The reproducibility of this method has been previously reported by other authors (El-Atrozy *et al.* 1998).

At our laboratory, the interobserver agreement for carotid plaque stenosis $\geq 50\%$ between two certified neurosonologists (P. M.-S. and J. F.-D.) has been evaluated, with good results ($K = 0.971$, $p < 0.0001$). Moreover, the interobserver reliability between the same two neurosonologists for GSM measurement expressed by the intraclass correlation coefficient is acceptable (0.902; 95% CI 0.805–0.952).

Statistical analysis

Proportions between groups were compared using the χ^2 and Fisher's exact tests. Continuous data are presented as mean \pm SD or median (interquartile range [IQR]) if normality was difficult to assume. Continuous variables were tested using the *t*-test in case of normality and the Mann-Whitney *U* and Kruskal-Wallis tests if normality was difficult to assume.

We used multiple linear regression analysis to test the independent association between echogenicity, symptom presence and time from onset, with GSM as the dependent variable and symptoms/time as the main explanatory variable, controlled for potential confounding factors. All factors that contributed to the plaque GSM in the initial univariate analyses at $p \leq 0.2$ were included in the multivariate model: carotid plaque group (<24 h, 24 h to 7 days, >7 days from symptoms onset and asymptomatic), arterial hypertension (yes or not), previous statin use (yes or not) and degree of carotid stenosis (50%–50% or 70%–99%). Results of multiple linear regression models are presented as an unstandardized β -coefficient (standard error [SE]). The *p* values less than 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

During the study period, 683 patients were studied. A total of 126 stenotic carotid bifurcation plaques were assessed in 124 patients, of whom 85 were men. Mean age was 70.7 years (SD 9.5). All had a 50%–99% stenosis with 64 plaques $\geq 70\%$ stenosis (50.8%). Four groups of plaques were analyzed: (1) plaques seen within 24 h of stroke onset (32 plaques); (2) between 1–7 days (50 plaques); (3) more than 7 days after stroke onset (22 plaques) and; (4) plaques without associated symptoms (22 plaques). In the over 7-day group, the median time from symptom onset to examination was 25.5 days (IQR 85).

Demographic data, vascular risk factors, treatment prior to the event as well as the ratio of hemispheric TIA and stroke to amaurosis fugax were similar in all groups (Table 1).

Table 1. Demographic data, vascular risk factors, previous treatment and stroke subtype by groups

Variables	Symptomatic			A-symptomatic (N = 22)	p
	<24 h (N = 32)	24 h–7 days (N = 50)	>7 days (N = 22)		
Demographic data					
Men (%)	22 (68.8)	33 (66)	17 (77.3)	14 (63.6)	0.762
Age, mean (SD)	69.7 (11.8)	70.6 (8.5)	70.3 (10)	72.8 (7.4)	0.683
Vascular risk factors					
Diabetes mellitus, n (%)	5 (15.6)	18 (36)	10 (45.5)	6 (27.3)	0.093
Arterial hypertension, n (%)	19 (59.4)	37 (74)	13 (59.1)	16 (72.7)	0.406
Active smoker, n (%)	10 (31.3)	16 (32)	6 (27.3)	2 (9.1)	0.211
Former smoker, n (%)	4 (12.5)	10 (20)	4 (18.2)	5 (22.7)	0.775
Coronary arterial disease, n (%)	6 (18.8)	12 (24)	5 (22.7)	2 (9.1)	0.516
Hyperlipidemia, n (%)	12 (37.5)	25 (50)	9 (40.9)	12 (54.5)	0.546
PVD, n (%)	0 (0)	3 (6)	3 (13.6)	2 (9.1)	0.219
Previous treatment					
Antiplatelets, n (%)	7 (21.9)	19 (38)	6 (27.3)	9 (40.9)	0.345
Statins, n (%)	10 (31.3)	16 (32)	6 (27.3)	7 (31.8)	0.982
ACE inhibitors, n (%)	6 (18.8)	14 (28)	4 (18.2)	3 (13.6)	0.503
ARBs, n (%)	3 (9.4)	9 (18)	2 (9.1)	4 (18.2)	0.583
Stroke subtype					
Hemispheric*/AF (%)	96.9/3.1	88/12	100/0	–	0.107

PVD = peripheral vascular disease; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blockers; AF = amaurosis fugax.

* Hemispheric brain infarction or transient ischemic attack.

Carotid duplex findings

The degree of carotid stenosis was similar between groups as were plaque texture, surface characteristics and other pathologic findings (Table 2). However, plaque appearance differed between groups: type 2 plaques were more common in the <24 h group and more type 3 plaques were found in the >7-day and asymptomatic groups (Table 2).

Symptomatic plaques studied within the first 24 h from symptom onset had less echogenicity than those studied in the 24-h–7-day period, >7 days or those that were asymptomatic, with a median GSM (IQR) of 14 (16), 19.5 (19), 22.5 (21) and 26.5 (16), respectively ($p = 0.001$). The analysis between pairs of groups

(Mann-Whitney U test) showed significant differences between symptomatic <24-h plaques and the symptomatic >7-day plaque groups ($p = 0.002$), and asymptomatic plaques ($p < 0.0001$). Furthermore, the symptomatic 24-h–7-day group tended to present a lower GSM compared to the asymptomatic group (Fig. 2). Within the symptomatic >7-day group, echogenicity was significantly higher in plaques studied more than 180 days after symptom onset: the median GSM was 41 [10.5] vs. 22 [19] in plaques with 8–179 days from symptom onset ($p = 0.014$).

We used a multiple linear regression analysis to test the independent association between echogenicity and carotid plaque group. There was a strong positive

Table 2. Carotid duplex findings

Variables	Symptomatic			A-symptomatic (N = 22)	p
	<24 h (N = 32)	24 h–7 days (N = 50)	>7 days (N = 22)		
Degree of carotid stenosis					
50%–69%/70%–99% (%)	46.9/53.1	50/50	54.5/45.5	45.5/54.5	0.928
Plaque texture					
Homogeneous/Heterogeneous (%)	21.9/78.1	38/62	22.7/77.3	18.2/81.8	0.217
Plaque appearance*					
Type 1: uniformly echolucent, n (%)	6 (18.8)	13 (26)	4 (18.2)	2 (9.1)	0.415
Type 2: predominantly echolucent, n (%)	18 (56.3)	17 (34)	3 (13.6)	9 (40.9)	0.015
Type 3: predominantly echogenic, n (%)	7 (21.9)	17 (34)	15 (68.2)	9 (40.9)	0.006
Type 4: uniformly echogenic, n (%)	1 (3.1)	3 (6)	0 (0)	2 (1.6)	0.500
Plaque surface					
Smooth/irregular (%)	18.8/81.3	22/78	31.8/68.2	31.8/68.2	0.571
Other pathologic findings					
Ulceration, n (%)	9 (28.1)	11 (22)	1 (4.5)	3 (13.6)	0.144
Thrombi on the surface, n (%)	9 (28.1)	11 (22)	3 (13.6)	2 (9.1)	0.301
Intraplaque blood/lipid, n (%)	1 (3.1)	1 (2)	2 (9.1)	3 (13.6)	0.185

* According to Geroulakos et al. 1993.

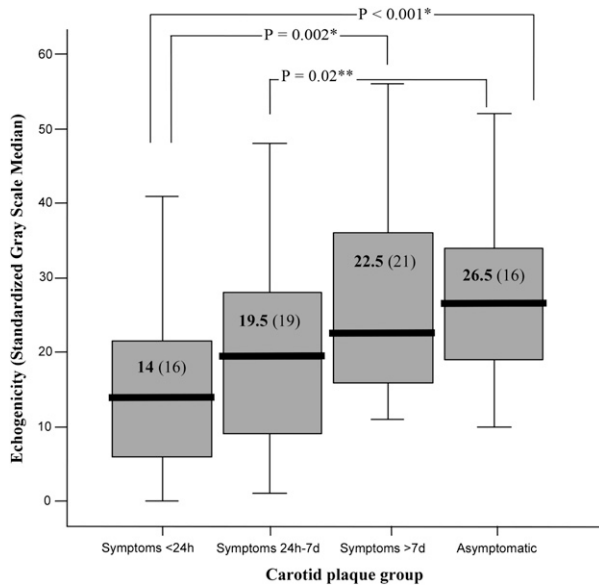


Fig. 2. Plaque gray-scale median (GSM) with time since a neurologic event: $p = 0.001$ for comparisons between all groups (Kruskal-Wallis test). The analysis between pairs of groups (Mann-Whitney U test) showed significant differences between symptomatic <24 h plaques and the symptomatic >7 days plaques groups ($p = 0.002$) and asymptomatic plaques ($p < 0.0001$), after correction for multiple testing. Furthermore, the symptomatic 24-h–7-day group tended to present a lower GSM than the asymptomatic group ($p = 0.02$). In box number represents median GSM (interquartile range [IQR]).

*Statistically significant; **Non significant.

association between the carotid plaque group and median GSM (β -coefficient [SE] = 5.726 [1.21]), whereas the degree of stenosis $\geq 70\%$ was associated with lower GSM (β -coefficient [SE] = -4.579 [2.19]), adjusted for arterial hypertension and previous statin use (Table 3).

DISCUSSION

This study shows that carotid plaque echogenicity is increased with time from stroke onset, therefore, plaque

Table 3. Multiple linear regression analysis of plaque GSM adjusted by carotid plaque group, degree of stenosis, arterial hypertension and previous statin use

Variable	Unstandardized coefficients		<i>p</i>
	<i>B</i>	Standard error	
Carotid plaque group*	5.726	1.21	<0.0001
Degree of stenosis [†]	-4.579	2.19	0.001
Arterial hypertension	0.173	2.198	0.937
Previous statin use	0.471	2.279	0.837

* Carotid plaque groups: <24 h, 24 h to 7 days, >7 days from symptoms onset and asymptomatic.

[†] Degree of stenosis: 50%–50% or 70%–99%.

echomorphology could be a marker of plaque remodeling.

The results of our study are consistent with those of Russell *et al.* (2007), who evaluated median GSM and heterogeneity (highest minus lowest GSM of cross-sectional views) in five groups of plaques: plaques studied ≤ 30 days, 31–90 days, 91–180, >180 days from stroke onset and asymptomatic plaques. They found that, for symptomatic plaques, echolucency was maximal ≤ 30 days after the neurologic event and diminished after 1 to 3 months. The authors hypothesized that remodeling of unstable plaques takes place over time after a stroke. However, our findings point to a possibility that plaque remodeling starts very soon, *i.e.*, perhaps in the first hours after brain ischemia. Russell *et al.* (2007) also showed that plaque echolucency increased in the group examined more than 91 days after the ischemic event. Our results show that echogenicity is higher in plaques studied >7 days after stroke onset and even more so in the >180-day group. A possible explanation is the higher use of statins in our cohort of patients. Statin therapy is thought to be rapidly effective in increasing echogenicity of vulnerable carotid plaques (Watanabe *et al.* 2005) and patients evaluated later after the stroke could have been exposed to statin treatment for a longer time period, favoring the plaque stabilization.

The atherosclerotic carotid plaques from symptomatic patients reveal an unstable phenotype early after the acute ischemic event, which has been demonstrated in plaque specimens after endarterectomy (Peeters *et al.* 2009; Hellings *et al.* 2007). Redgrave *et al.* (2006) analyzed 526 plaques and reported that carotid plaques suffered histologic changes with time after a stroke or TIA. There was a strong negative association between several histologic features of instability and time since stroke, specially plaque macrophages, overall plaque inflammation, cap rupture and unstable plaque, with a continued decline in these features in plaques removed up to 180 days after stroke. Furthermore, there was a tendency for plaques removed 0 to 7 days after a TIA to be more unstable on histology than plaques removed 8 to 30 days after a TIA. They concluded that those plaques causing stroke were most unstable immediately after the neurologic event, with the prevalence of plaque rupture and instability falling to plateau levels at approximately 90 to 100 days post-event. These findings of possible histologic remodeling in plaques causing recent stroke would be in keeping with the echomorphologic changes seen within the first 7 days after a neurologic event in our study. However, the mechanisms for these changes are not well known.

The fibrous cap was disrupted or was not present in those plaques where there was a superficial ulceration (28.1%, 22%, 4.5% and 13.6% in <24 h, 24 h to 7

days, >7 days, and asymptomatic group, respectively). Since the fibrous cap is hyperechoic, these differences between groups could explain, at least in part, a lower GSM in carotid plaques analyzed soon after symptoms. However, the histologic and biochemical changes observed in previous studies could be playing a role in the echomorphologic modifications. Peeters et al. (2009) studied plaques from 804 symptomatic and asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy. Early after stroke and TIA (<30 days), plaques revealed an unstable phenotype. After stroke, the content of macrophages decreased significantly with time, whereas smooth muscle cells content tended to increase. At protein levels, IL-6, IL-8 expression levels and caspase activity strongly decreased after stroke or TIA. However, the histologic remodeling has not been studied in the first days after stroke. Since the plaque remodeling could start in the first hours after cerebral ischemia, we suggest analyzing the biomarkers of plaque remodeling as early as possible after stroke onset in future studies.

In this study, we found some discrepancies between GSM analysis and B-mode appearance classified by the ultrasonographer. The percentage of echolucent plaques (type 1 plus type 2) observed by the ultrasonographer was 75.1% in the group seen within 24 h; 60% in plaques between 1–7 days; 31.8% in plaques with more than 7 days after stroke onset and 50% in asymptomatic plaques (Table 2). This suggests that late after stroke echogenicity is higher than in asymptomatic plaques of similar narrowing. However, the asymptomatic plaques showed higher GSM than the other groups. A larger study is warranted to analyze the echogenicity of asymptomatic plaques and its evolution over time compared with symptomatic plaques.

This study has some limitations. First, it is a cross-sectional cohort study with a relatively small number of plaques in each group. Despite this, the results are encouraging and parallel other studies at later time windows. Our study did not include a follow-up of the same carotid plaques to establish changes in echolucency. We designed this initial phase of our study with acute and referred patients to avoid loss of plaques to follow-up resulting from prompt carotid revascularization with endarterectomy or stenting. However, a future study following stenotic asymptomatic plaques is warranted to establish the echomorphology of plaque remodeling and which characteristics are associated to stroke recurrence.

In conclusion, this study suggests differences in carotid plaque GSM with time of initial examination after an ischemic event in patients with symptomatic carotid disease, suggesting that plaque echogenicity could be an early marker of plaque remodeling. A larger longitudinal prospective study with stroke and non-stroke

subjects is required to assess the echomorphology of plaque remodeling and its relation with plaque instability.

Acknowledgments—The authors are grateful to Elena Díaz for her assistance with statistical issues. This project is part of the Spanish collaborative research network RENEVAS (*Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación*, RD06/0026/008, RD07/0026/2003) and cofinanced by FEDER). B. Fuentes was provided with a grant by the *Instituto de Salud Carlos III* (Carlos III Health Institute) and the *Agencia Lain Entralgo - Comunidad de Madrid* (I3SNS) (Lain Entralgo Agency - Community of Madrid).

REFERENCES

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
- Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia* 1998;13:3–10.
- El-Atrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Zarka AZ, Griffin M, Sabetai M. The effect of B-mode image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol* 1998;17:179–186.
- El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:414–416.
- Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Griffin M. The objective characterisation of ultrasonic carotid plaque features. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;163:223–230.
- Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, Holloway M. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993;80:1274–1277.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E. Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340–346.
- Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillelsen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68–73.
- Grønholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillelsen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:439–445.
- Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: The search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17:162–171. Review.
- Kadoglou NP, Gerasimidis T, Moutzouglou A, Kapelouzou A, Sailer N, Fotiadis G, Vitta I, Katinios A, Kougias P, Bandios S, Voliotis K, Karayannacos PE, Liapis CD. Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification markers and GSM score in patients with carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:661–668.
- Kakkos SK, Nicolaides AN, Kyriacou E, Daskalopoulou SS, Sabetai MM, Pattichis CS, Geroulakos G, Griffin MB, Thomas D. Computerized texture analysis of carotid plaque ultrasonic images can identify unstable plaques associated with ipsilateral neurological symptoms. *Angiology* 2011;62:317–328.
- Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. *Stroke* 2001;32:2782–2786.
- Martinez-Sanchez P, Serena J, Alexandrov AV, Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, E Díez-Tejedor E. Update on ultrasound techniques for the diagnosis of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 1):9–18.

- Mathiesen EB, Børnaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The Tromsø Study. *Circulation* 2001;103:2171–2175.
- Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DP, de Vries JP, Moll FL, Vink A, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: Insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:128–133.
- Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older: Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1998;208:649–654.
- Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: The Oxford plaque study. *Circulation* 2006;113:2320–2328.
- Russell DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ. Changes in carotid plaque echomorphology with time since a neurologic event. *J Vasc Surg* 2007;45:367–372.
- Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:31–40.
- Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics* 2005;25:1561–1575.
- Watanabe K, Sugiyama S, Kugiyama K, Honda O, Fukushima H, Koga H, Horibata Y, Hirai T, Sakamoto T, Yoshimura M, Yamashita Y, Ogawa H. Stabilization of carotid atheroma assessed by quantitative ultrasound analysis in nonhypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2022–2030.

ANEXO II

Utility of the Assessment of Echogenicity in the Identification of Symptomatic Carotid Artery Atheroma Plaques in Ischemic Stroke Patients

G. Ruiz-Ares B. Fuentes P. Martínez-Sánchez M. Martínez-Martínez
E. Díez-Tejedor

Stroke Center, Department of Neurology, La Paz University Hospital, IdiPAZ Health Research Institute, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Key Words

Atheroma plaques echogenicity • GSM value • Ischemic stroke

Abstract

Background and Purpose: Echogenicity of atheroma carotid plaques is related to a higher risk of stroke. Clinical and subjective ultrasound criteria are used to identify symptomatic plaques, but the standardized grayscale median (GSM) value may be an objective tool for this diagnosis. Our aim was to analyze the utility of assessing the echogenicity of atheroma carotid plaques in the identification of symptomatic plaques. **Methods:** Observational prospective study with inclusion of acute noncardioembolic anterior cerebral circulation ischemic stroke patients. Only patients with bilateral atheroma plaques were included. Echogenicity of plaques was measured by a digital and standardized grayscale system in carotid ultrasound B-mode (longitudinal projection) conducted within the first week after admission. **Results:** Sixty-six patients were included and 132 plaques were examined. Symptomatic atheroma plaques were less echogenic than asymptomatic ones (GSM 20.0 vs. 29.0; $p = 0.002$). A ROC curve analysis showed the predictive value of GSM with an AUC of 0.707 (95% CI 0.592–0.823; $p = 0.002$) and

pointed to a value of 24.4 as the optimal cut-off level to identify a plaque as symptomatic (74% sensitivity; 67% specificity). This GSM cut-off point remained significantly associated with a high probability of symptomatic plaque even after the inclusion of the degree of carotid stenosis (either >70% or >50%) in the multivariate logistic regression models. **Conclusions:** The assessment of echogenicity of atheroma carotid plaques by the GSM value combined with clinical characteristics and stenosis degree may be useful in the identification of symptomatic plaques.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

Introduction

Atheroma plaque echogenicity as assessed by B-mode ultrasound has been found to reliably predict soft tissue content and the amount of calcification in carotid plaques. Plaques that appear echolucent on B-mode ultrasound are lipid-rich, whereas echogenic plaques have the highest content of fibrous tissue and calcification [1, 2].

Higher lipid content and hemorrhage, both related to ‘unstable plaques’, are more echolucent (have low echogenicity) than fibrous tissue and calcium, which are related to ‘stable plaques’ [3, 4].

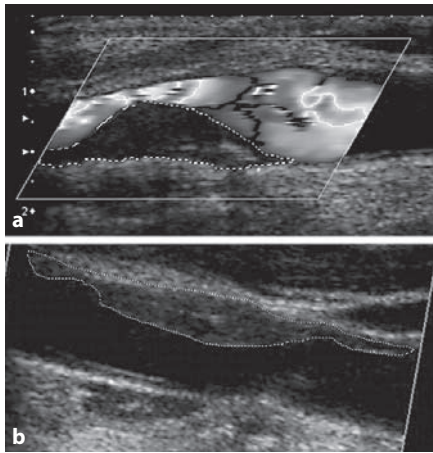


Fig. 1. GSM method in carotid internal artery plaques. **a** Flow image is needed to determine limits of a predominantly hypoechoic plaque with GSM value of 5. **b** Predominantly hypoechoic, heterogeneous and irregular surface plaque with GSM value of 9.

Carotid diameter reduction is a risk factor for stroke, but plaque characterisation provides prognostic value as well [5–8]. Subjects with echolucent atherosclerotic plaques have an increased risk of ischemic cerebrovascular events independent of degree of stenosis, age, gender, and other cardiovascular risk factors [9–12]. Furthermore, plaque echolucency is associated with an increased number of emboli after carotid endarterectomy and carotid artery stenting, as well as with an increased risk of ischemic stroke (IS) during and after carotid artery stenting [13].

Previous studies compared atheroma plaques from symptomatic patients with control cases with at least 50% stenosis. Those studies classified symptomatic plaques by clinical and ultrasound criteria, but high variability of intra- and interobserver agreement has been reported with the latter [14]. A quantitative method using a computerized image analysis of the plaque based on a grayscale median (GSM) value, which allows a more objective and reproducible evaluation of plaque echogenicity, has recently been developed. Furthermore, low GSM values are associated with an increased incidence of stroke [15, 16].

As lower echogenicity is related to plaque instability, we hypothesised that there would be differences in echogenicity between symptomatic and asymptomatic carotid sides in patients with bilateral plaques. Our aim was to analyze the utility of assessing echogenicity by GSM in carotid symptomatic plaque identification, comparing the symptomatic side with the asymptomatic.

Methods

Study Design

This was a prospective, observational study conducted from February to December 2007. Consecutive patients admitted to the Acute Stroke Unit with non-cardioembolic anterior cerebral circulation IS with carotid ultrasonography study performed within the first week from symptom onset and bilateral carotid atheroma plaques in the internal carotid artery and/or carotid bifurcation were included. Stroke etiological subtypes were classified as large vessel disease (atherothrombotic) and small vessel disease (lacunar) following published criteria [17, 18]. Exclusion criteria were IS of cardioembolic origin or of undetermined etiology. Patients with uncommon causes of stroke were also excluded.

Ultrasound Examination

Carotid ultrasound examinations were performed with a Toshiba 'SSA-660A' (Xario) with a linear 7.5-MHz transducer with the patient in the supine position and the head at a 45° angle. Images recorded were of the optimal longitudinal projection to represent the total echogenicity of the plaque [16]. At least one image with color Doppler was saved to ensure the best possible outline of the plaque. The maximal blood flow velocity determined the degree of stenosis according to the standard [19, 20].

An assessment of plaque echogenicity was made using Adobe® Photoshop® CS2 software (version 8.0.1 for Windows) according to a method previously described [15], based on the standardization of the grayscale of each image, wherein the echoes representing blood in the lumen and the media-adventitia transition are used as references for black (0–5) and white (185–195), respectively. After standardization of the image, the plaque was outlined. When needed, a color Doppler image was used to ensure accurate outlining (fig. 1). A histogram of the grayscale values of the plaque was obtained, and the GSM was used for assessment of echogenicity of the plaque [15]. This measurement was performed by a single investigator who was blinded to the clinical data.

Variables

The following parameters were recorded in a specific data bank: demographic characteristics (age, sex); vascular risk factors such as arterial hypertension (defined as previous clinical diagnosis, regular treatment with antihypertensive drugs, or two or more pre-stroke readings >140 and/or >90 mm Hg); diabetes mellitus (previous diagnosis and/or current treatment with insulin or oral hypoglycemic medications); hypercholesterolemia (previous diagnosis and/or current treatment with lipid-lowering drugs), high LDL cholesterol (defined as levels higher than 130 mg/dl); obesity (defined by BMI >25) and cigarette smoking (current or in the last year); atheromatosis complications such as coronary arterial disease (angina, myocardial infarction, or previous angioplasty or coronary artery bypass grafting); symptomatic peripheral arterial disease (intermittent claudication, critical leg ischemia or previous intervention by amputation, reconstructive vascular surgery or angioplasty in one or both legs due to atherosclerotic disease) and previous stroke (transient ischemic attacks or ischemic lesions in brain CT or MR). Plaque characterization data included location (internal carotid artery or carotid bifurcation), symptomatic side (defined as plaque location

Table 1. Baseline characteristics of patients and distribution according to stroke subtype

Risk factors	Total (n = 66)	Atherothrombotic infarction (n = 45)	Lacunar infarction (n = 21)	p
Mean age \pm SD, years	70.4 \pm 8.9	69.1 \pm 8.0	73.5 \pm 10.2	0.095
Male sex, n (%)	40 (60.6)	29 (65.9)	11 (50.0)	0.212
BMI >25, n (%)	46 (74.2)	29 (70.7)	17 (81.0)	0.384
Arterial hypertension, n (%)	41 (62.1)	27 (61.4)	14 (63.6)	0.858
Diabetes mellitus, n (%)	23 (34.8)	15 (34.1)	8 (36.4)	0.855
Smoker, n (%)	22 (33.3)	14 (31.8)	8 (36.4)	0.712
Hypercholesterolemia, n (%)	25 (37.9)	19 (43.2)	6 (27.3)	0.209
LDL-cholesterol >130 mg/dl, n (%)	18 (27.3)	13 (29.5)	8 (22.7)	0.558
Peripheral arterial disease, n (%)	5 (7.6)	4 (9.1)	1 (4.5)	0.658
Coronary arterial disease, n (%)	7 (10.6)	5 (11.4)	2 (9.1)	1.000
Previous stroke, n (%)	11 (16.7)	9 (20.5)	2 (9.1)	0.312

in the vessel ipsilateral to the infarction), symptomatic plaque (defined by clinical and ultrasonographic criteria such as ulceration, erosion, intraplaque hemorrhage or other characteristics that suggest plaque instability), echogenicity (defined by GSM value) and degree of stenosis (classified as less than 50%, 50–69%, >70% but less than near occlusion, near occlusion and total occlusion).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., version 12.0 for Windows). Continuous data are presented as mean \pm SD or median and interquartile range (IQR: 25th to 75th percentile) if not normal distributions. Nonparametric tests were used to analyze the data. Discrete data are given as counts and percentages. Proportions between groups were compared using the χ^2 and Fisher exact tests.

The role of echogenicity assessment on symptomatic plaque identification was analysed in several steps. First, a receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to determine the predictive value of the area under the curve (AUC), as well as a GSM cutoff that better distinguished between symptomatic and non-symptomatic plaques according to the highest sensitivity and specificity combination. Second, univariate and multivariate adjusted forward stepwise logistic regression models were constructed to adjust the cut-off GSM values on symptomatic plaques based on factors that showed a value of $p \leq 0.2$ in univariate testing. Three logistic regression models were constructed: model 1: included age, gender, vascular risk factors, pre-stroke treatments and GSM cut-off value; model 2: the same variables included in model 1 with the addition of degree of carotid stenosis $\geq 70\%$; model 3: the same variables included in model 1 with the addition of degree of carotid stenosis $\geq 50\%$; significance was tested by the likelihood ratio. $p < 0.05$ was considered significant. Finally, additional ROC analyses were performed to determine the predictive value of the AUC of the logistic regression models.

The study was approved by the hospital Ethics Committee for clinical research.

Results

From February to December 2007, a total of 191 carotid ultrasound explorations were conducted on patients with IS within the first 7 days of symptom onset. Ninety-eight out of 108 noncardioembolic strokes were conferred to carotid territory. Bilateral plaques were found in 66 patients. A total of 132 plaques were obtained and each plaque was analyzed as an independent case.

Sample Characteristics

Sixty-six patients with bilateral carotid plaques (41 male and 25 female) were included in the study. Mean age was 70.4 years (range 47–86, SD 8.86). Forty-five patients were classified as having atherothrombotic infarctions and 21 as having lacunar infarctions. A total of 132 bilateral plaques in ICA and carotid bifurcation were examined. No differences were found in vascular risk factor frequency between atherothrombotic and lacunar infarction (table 1).

Plaque Characterization

Subjective analysis of echogenicity showed similar results among symptomatic and asymptomatic carotid sides. Texture, surface and complications such as ulceration were similar as well. Plaque thrombosis was more frequent in the symptomatic side with 8 cases versus only 1 case ($p = 0.031$). No intraplaque hemorrhage was found. All these data are summarized in table 2.

On the symptomatic side, 12 patients had plaques with a degree of stenosis higher than 70% while only 3 had the opposite. This shows a trend towards higher stenosis in the symptomatic side, but it was not significant (table 2).

Table 2. Ultrasonographic characterization of plaques classified by side, to be considered symptomatic/asymptomatic plaque based on clinical criteria

Characteristics of plaques	Asymptomatic side (n = 66)	Symptomatic side (n = 66)	p	Symptomatic plaque (n = 23)	Asymptomatic plaque (n = 109)	p
Echogenicity						
Uniformly echolucent, n (%)	5 (7.6)	8 (12.1)	0.578	1 (4.3)	12 (11.0)	0.130
Predominantly echolucent, n (%)	22 (33.3)	21 (31.8)		11 (47.8)	32 (29.4)	
Predominantly echogenic, n (%)	25 (37.9)	28 (42.4)		10 (43.5)	43 (39.4)	
Uniformly echogenic, n (%)	14 (21.2)	9 (13.6)		1 (4.3)	22 (20.2)	
Median GSM (IQR)	29 (19–46)	24 (14–36)	0.031	20 (12–25)	29 (18–41)	0.002
Heterogeneous texture, n (%)	34 (51.5)	33 (50.0)	0.862	16 (69.6)	51 (46.8)	0.047
Irregular surface, n (%)	25 (37.9)	33 (50.0)	0.161	20 (87.0)	38 (34.9)	<0.001
Ulceration, n (%)	1 (1.5)	6 (9.1)	0.115	4 (17.4)	3 (2.8)	0.018
Thrombosis, n (%)	1 (1.5)	8 (12.1)	0.033	7 (30.4)	2 (1.8)	<0.001
Stenosis						
>50%, n (%)	59 (89.4)	50 (75.8)	0.227	10 (43.5)	99 (90.8)	<0.001
50–69%, n (%)	4 (6.1)	4 (6.1)		3 (13.0)	5 (4.6)	
>70% but less than near occlusion, n (%)	2 (3.0)	5 (7.6)		4 (17.4)	3 (2.8)	
Near occlusion, n (%)	0	3 (4.5)		3 (13.0)	0	
Total occlusion, n (%)	1 (1.5)	4 (6.1)		3 (13.0)	2 (1.8)	

GSM Assessment

Plaques located in the symptomatic side had less echogenicity than those in the silent side [GSM 24 (IQR 19–46) vs. 29 (IQR 14–36); $p = 0.031$].

Plaques with stenosis higher than 70% had a lower GSM value than plaques with lower stenosis [17 (IQR 7–22) vs. 28 (IQR 18–41); $p = 0.009$].

GSM and Stroke Subtype

GSM values were similar in atherothrombotic and lacunar infarction groups with a median of 26.0 (IQR 17–38) versus 30.5 (IQR 18–46), respectively ($p = 0.154$).

In the group with atherothrombotic stroke, the GSM value of the symptomatic side was 22.0 (IQR 13–35) versus 30.5 (IQR 18–48) in the nonsymptomatic side ($p = 0.016$). In the group with lacunar infarction, no differences between symptomatic and asymptomatic sides were found [33.5 (IQR 16–44) vs. 27.5 (IQR 22–46), respectively, $p = 0.840$].

Lacunar infarctions were related to an ipsilateral symptomatic plaque in 3 cases. All had a degree of stenosis lower than 50% and GSM values were 18, 24 and 28.

Symptomatic Plaques

Twenty-three plaques were classified by clinical and ultrasound criteria as symptomatic. All complications or risk characteristics were related to symptomatic plaques, but irregular surfaces and heterogeneous textures were

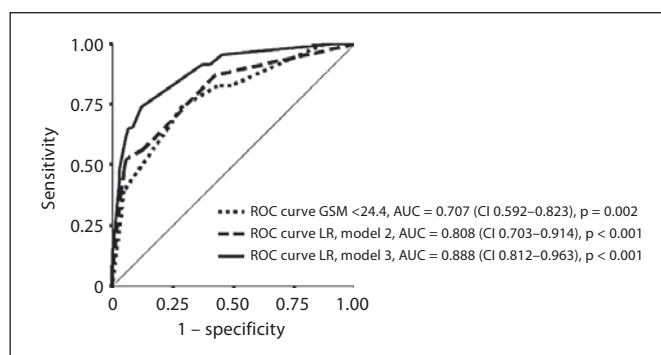


Fig. 2. ROC curve for symptomatic plaque based on GSM ≤ 24.4 , logistic regression model 2 considering coronary arterial disease, GSM ≤ 24.4 and degree of carotid stenosis $\geq 70\%$, and logistic regression model 3, including coronary arterial disease, prestroke treatment with beta-blockers, GSM ≤ 24.4 and degree of carotid stenosis $\geq 50\%$ (table 3). Diagonal segments are produced by ties.

the most prevalent. GSM values were lower ($p = 0.002$) and the degree of stenosis was higher ($p < 0.001$) in symptomatic plaques than in others (table 2). Symptomatic plaques had GSM values of 20.0 (IQR 12.0–25.0) and asymptomatic ones had 29.9 (IQR 18.0–41.0).

In order to find a cut-off point for considering a plaque symptomatic, the ROC analysis showed a sensitivity of 74% and specificity of 67% for GSM = 24.4 [AUC = 0.707 (95% CI 0.592–0.823); $p = 0.002$] (fig. 2).

Table 3. Logistic regression analysis; factors associated with symptomatic plaques

Vascular risk factors	Crude OR			Model 1			Model 2 including stenosis >70%			Model 3 including stenosis >50%		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age	0.964	0.42–2.68	0.154	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Male gender	1.066	0.42–2.68	0.892	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Arterial hypertension	1.489	0.57–3.99	0.420	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Diabetes mellitus	1.697	0.68–4.25	0.259	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hypercholesterolemia	1.066	0.42–2.68	0.892	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Cigarette smoking	3.271	1.30–8.24	0.012	3.289	1.14–9.47	0.027	–	–	–	–	–	–
Previous stroke	2.051	0.70–5.99	0.189	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Coronary arterial disease	3.086	0.93–10.28	0.066	–	–	–	5.360	1.24–23.13	0.024	4.903	1.0–24.04	0.050
Peripheral arterial disease	0.000		0.999	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Antiplatelet drugs	1.543	0.59–4.03	0.376	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Antihypertensive drugs	1.589	0.62–4.06	0.333	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ACEI	0.304	0.07–1.38	0.124	0.153	0.03–0.83	0.030	–	–	–	–	–	–
ARB	1.316	0.43–3.98	0.627	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Diuretics	0.646	0.14–3.06	0.582	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Beta-blockers	4.456	1.37–14.45	0.013	–	–	–	–	–	–	5.136	1.15–22.84	0.032
Calcium-channel blockers	0.405	0.05–3.30	0.399	–	–	–	–	–	–	–	–	–
GSM ≤ 24.4	0.181	0.07–0.50	0.001	7.956	2.50–25.32	<0.001	4.670	1.44–15.18	0.010	6.485	1.84–22.82	0.004
Stenosis $\geq 70\%$	16.0	4.73–54.11	0.000	–	–	–	10.979	2.99–40.27	0.000	–	–	–
Stenosis $\geq 50\%$	12.870	4.50–36.77	0.000	–	–	–	–	–	–	14.278	4.26–47.82	0.000

ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin receptor blockers. Variables included in the forward stepwise multivariate logistic regression analysis but not in the final equation: model 1: age, previous stroke, coronary arterial disease and previous treatment with beta-blockers; model 2: age, cigarette smoking, previous stroke and previous treatment with ACEI and beta-blockers; model 3: age, cigarette smoking, previous stroke and previous treatment with ACEI.

This point was associated with a 7.96-fold increase (95% CI 2.50–25.32) in the odds of a symptomatic plaque after adjusting for cigarette smoking, coronary arterial disease, previous stroke, previous treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and previous treatment with beta-blockers (table 3). Degree of carotid stenosis (either $\geq 70\%$ or $\geq 50\%$) was significantly associated with an increase in the probability of a plaque being symptomatic after adjustment for all the previously considered factors (table 3). Additional ROC curves based on logistic regression models 2 and 3 were performed to assess the effect of adding the degree of carotid stenosis in the AUC to identify ‘symptomatic plaques’. Model 2, which considered coronary arterial disease, GSM ≤ 24.4 and degree of stenosis higher than 70%, produced an AUC = 0.808 (95% CI 0.703–0.914), $p < 0.001$, and model 3, which included coronary arterial disease, prestroke treatment with beta-blockers, GSM ≤ 24.4 and degree of stenosis higher than 50%, produced an AUC = 0.888 (95% CI 0.812–0.963), $p < 0.001$ (fig. 2).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to include patients with all degrees of stenosis and bilateral carotid atheroma plaques in order to compare and analyze echogenicity between sides as a tool for identifying symptomatic plaques. Patient selection was not made by stenosis degree, since previous publications have argued that echolucent plaques have an increased risk of stroke independent of stenosis degree [9]. We observed lower echogenicity in symptomatic plaques even in those with non-significant stenosis, which is in agreement with the findings of other studies [4, 14].

As expected, we observed a higher stenosis degree in the symptomatic side and lower echogenicity in plaques with higher stenosis. However, up to 56% of symptomatic plaques had a degree of stenosis lower than 70%. This fact suggests that any plaque may become symptomatic independent of its size. Thus, GSM assessment may be useful for classifying those cases associated with carotid atheroma plaques but without carotid stenosis $>50\%$ as in atherothrombotic stroke, which currently are consid-

ered in some classifications such as TOAST [21] to be of undetermined origin.

Early studies focused on morphologic characterization of plaques to identify patient risk [22, 23]. Later, low echogenicity plaques were discovered to be related to the development of ipsilateral cerebral infarction [9, 24]. However, an operator-dependent and subjective method of visual plaque characterization was used. The GSM system is an objective quantitative method [25] that standardizes the measurement of plaque echogenicity and allows us to compare results of different ultrasonographic laboratories. Several studies have analysed the GSM value of plaques and their relationship with symptoms, but all were carried out with at least 50% carotid stenosis. Those studies concluded that echolucent plaques were associated with an increased risk of future stroke in previously symptomatic patients, establishing a GSM cutoff between 25 and 74 [12, 13, 25]. The ICAROS study showed that a value of $GSM \leq 25$ was associated with higher incidence of stroke, but Reiter et al. did not confirm that finding [26]. We found a GSM cutoff of 24.4 for classifying symptomatic plaques with sensitivity and specificity around 70% and with a 7.96 OR. This GSM cut-off point remained significantly associated with a high probability of it being a symptomatic plaque even after the inclusion of the degree of carotid stenosis in the statistical models. Nevertheless, this cut-off point should be verified and validated in each ultrasound laboratory.

The combination of clinical and ultrasonographic features of carotid plaques was recently proposed by Nicolaides et al. [27] in order to improve cerebrovascular risk stratification. Taking into account our results, we propose that $GSM < 24.4$ could be a useful new parameter in classifying carotid plaques as symptomatic, regardless of carotid stenosis degree.

To date, factors that complicate a plaque remain unknown. GSM monitoring and risk factor analysis would clarify the role of each factor in the atherosclerotic process.

Therefore, it is a challenge to determine the relationship between complicated plaques diagnosed by ultrasonographic criteria and stroke. Prospective ultrasonographic studies in patients with asymptomatic plaques would be necessary to know their natural history and the utility of GSM in stroke prediction. Future studies should provide information on atherosclerosis as a systemic but not usually a symmetric process.

The most frequent symptomatic plaque complications are ulceration and thrombosis, as shown in Fisher's study [28]. We found plaque complications not just in the symp-

tomatic side but in both sides, findings similar to Rothwell et al. [29] who demonstrated bilateral plaque surface irregularity by angiography. Although these complications were bilateral, they were more related to the symptomatic side, in which the GSM value was lower. The risk of plaque complications seems to be more related to stability than to atherosclerosis extension. Local factors, such as sheer stress or vessel and plaque anatomy, and systemic factors, such as infection, autoimmunity, or genetics, may be involved in plaque destabilization. Some individuals with atherosclerotic vascular disease will be more prone to instability, plaque rupture and clinical complications [29, 30]. In this way, GSM could be considered a parameter of plaque stability and, in addition, plaque vulnerability findings may have practical implications and may influence future surgical decisions.

Carotid stenosis has been considered the physiopathologic key to atherothrombotic infarction; however, several studies have also highlighted its relationship with lacunar infarction [31–33]. Based on this relationship, we included patients with atherothrombotic and lacunar infarctions in whom bilateral carotid atheroma plaques were found, and we did not find differences in echogenicity between those stroke subtypes.

In conclusion, our study shows that symptomatic carotid atheroma plaques have lower echogenicity than nonsymptomatic plaques. There are relevant differences in the GSM between symptomatic and asymptomatic sides that are not related to stenosis degree. Thus, the assessment of echogenicity of atheroma carotid plaques using the GSM may be useful in identifying symptomatic plaques.

A GSM value of 24.4 could be used as a cut-off point (sensitivity of 74% and specificity of 67% and 7.96 OR) for identifying which plaque is at risk of becoming symptomatic, but further longitudinal studies are needed to validate this point.

Acknowledgments

This work is part of the Spanish collaborative research network RENEVAS (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, RD07/0026/2003). B. Fuentes was provided with grants by the Instituto de Salud Carlos III and the Agencia Laín Entralgo-Comunidad de Madrid (I3SNS).

Disclosure Statement

The authors report no conflicts of interest.

References

- 1 El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A: Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11: 414–416.
- 2 Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H: Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:439–445.
- 3 Seeger JM, Klingman N: The relationship between carotid plaque composition and neurologic symptoms. *J Surg Res* 1987;43:78–85.
- 4 Martinez-Sanchez P, Serena J, Alexandrov AV, Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, Diez-Tejedor E: Update on ultrasound techniques for the diagnosis of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(suppl 1):9–18.
- 5 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Claggett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
- 6 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–1387.
- 7 Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2367–2372.
- 8 Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, Ros E: Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis: distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)* 2005;125:770–774.
- 9 Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O: Echolucent plaques are associated with high risk of ischaemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso study. *Circulation* 2001;103:2171–2175.
- 10 Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1998;208:649–654.
- 11 Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG: Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke* 2001;32:2782–2786.
- 12 Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68–73.
- 13 Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaides AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG: Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004;110:756–762.
- 14 Sztajzel R, Momjian-Mayor I, Comelli M, Momjian S: Correlation of cerebrovascular symptoms and microembolic signals with the stratified grayscale median analysis and color mapping of the carotid plaque. *Stroke* 2006;37:824–829.
- 15 Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Griffin M: The objective characterisation of ultrasonic carotid plaque features. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:223–230.
- 16 Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G, Stansby G, Nicolaides AN: Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1937–1944.
- 17 Arboix Alvarez-Sabin J, Soler L: Stroke: classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia* 1998;13(suppl 3):3–10.
- 18 Bogousslavsky J, Van MG, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–1092.
- 19 Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E: Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190–198.
- 20 Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH: Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics* 2005;25:1561–1575.
- 21 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III: Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24: 35–41.
- 22 Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Piglionica MR, Ferrari SA, Elatrozy TS, Nicolaides AN: Carotid plaque characterization using digital image processing and its potential in future studies of carotid endarterectomy and angioplasty. *J Endovasc Surg* 1998;5:240–246.
- 23 De Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Scamp-Le CJ, Launay JR, Luzy F, Sentou Y, Cales P: Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:273–277.
- 24 el-Barghouti N, Nicolaides AN, Tegos T, Geroulakos G: The relative effect of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovascular disease. *Int Angiol* 1996;15: 300–306.
- 25 el-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V: Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:389–393.
- 26 Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M: Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006;37:2378–2380.
- 27 Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486–1496.
- 28 Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JF, Barnett HJ, Norris J: Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005;36:253–257.
- 29 Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP: Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000;355:19–24.
- 30 Nighoghossian N, Derex L, Douek P: The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005;36:2764–2772.
- 31 Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O: Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404–1409.
- 32 Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660–666.
- 33 Bogousslavsky J: Carotid stenosis and lacunar stroke. *Stroke* 1992;23:437–438.